THESIS

TUBINGEN

1965

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. H. E. Bock

# Klinisch-statistische Übersicht über 450 Leukosen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

BRIGITTE GROSS

aus Schramberg

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

9084

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. E. Bock

# Klinisch-statistische Übersicht über 450 Leukosen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Brigitte Groß
aus Schramberg

Dekan: Professor Dr. F. Lembeck

1.Berichterstatter: Professor Dr. R. Gross

2.Berichterstatter: Professor Dr. H.E. Bock

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Herrn Professor Dr. Gross danke ich sehr herzlich
für die Überlassung des Themas und die freundliche
Unterstützung bei der Bearbeitung desselben.
Mein Dank gilt ferner Herrn Professor Dr. Bock,
Tübingen, Herrn Professor Dr. Bauer, Tübingen und
Herrn Professor Dr. Martini, Marburg, die mir
die Krankenblätter zur Verfügung stellten.

Inhaltsverzeichnis


| | | Seite: |
|---|---|---|
| Einleitung | ..... | 1 |
| Definitionen | ..... | 3 |
| I. Altersverteilung | ..... | 5 |
| 1. Eigene Ergebnisse | ..... | 5 |
| 2. Literatur und Diskussion | ..... | 6 |
| II. Geschlechtsverteilung | ..... | 7 |
| 1. Eigene Ergebnisse | ..... | 7 |
| 2. Literatur und Diskussion | ..... | 7 |
| III. Beschwerden die zur Aufnahme führten | ..... | 9 |
| 1. Eigene Ergebnisse | ..... | 9 |
| 2. Literatur und Diskussion | ..... | 12 |
| IV. Diagnosestellung | ..... | 14 |
| V. Aufnahmebefund | ..... | 15 |
| A. Blutbild | ..... | 15 |
| a) Hämoglobin und Erythrozyten | ..... | 15 |
| 1. Hämoglobin (eigene Ergebnisse) | ..... | 15 |
| 2. Erythrozyten (eigene Ergebnisse) | ..... | 16 |
| 3. Hämoglobin und ~~die~~ Erythrozyten (Diskussion und Literatur) | ..... | 16 |
| b) Leukozyten und Lymphozyten im Differentialblutbild | ..... | 17 |
| 1. Leukozyten (eigene Ergebnisse) | ..... | 17 |
| 2. Leukozyten (Diskussion und Literatur) | ..... | 18 |
| 3. Verhältnis der Leukozyten zu den Erythrozyten (eigene Ergebnisse) | ..... | 19 |
| 4. Verhältnis der Leukozyten zu den Paraleukoblasten (eigene Ergebnisse) | ..... | 20 |
| 5. Lymphozyten (eigene Ergebnisse) | ..... | 20 |
| 6. Granulozytopoetische Reifungszahl (eigene Ergebnisse) | ..... | 20 |
| c) Thrombozyten und Hämorrhagische Diathese | ..... | 22 |
| 1. Thrombozyten (eigene Ergebnisse) | ..... | 22 |
| 2. Hämorrhagische Diathese (eigene Ergebnisse). | | 23 |
| 3. Thrombozyten und Hämorrhagische Diathese (Literatur und Diskussion) | ..... | 23 |

Seite:

B. Knochenmark ..... 25

1. Eigene Ergebnisse ..... 26
2. Literatur und Diskussion ..... 27
3. Diagnostische Bedeutung des Sternalpunktats ..... 29

C. Elektrophorese ..... 31

1. Eigene Ergebnisse ..... 31
2. Literatur und Diskussion ..... 34

D. Blutsenkungsgeschwindigkeit ..... 37

1. Eigene Ergebnisse ..... 37
2. Literatur und Diskussion ..... 37

E. Drüsengröße, Milzgröße und Lebergröße ..... 38

1. Drüsengröße (eigene Ergebnisse) ..... 38
2. Milzgröße (eigene Ergebnisse) ..... 39
3. Lebergröße (eigene Ergebnisse) ..... 40
4. Drüsengröße, Milzgröße und Lebergröße (Literatur und Diskussion) ..... 40

VI. Komplikationen ..... 42

1. Eigene Ergebnisse ..... 42
2. Literatur und Diskussion ..... 44

VII. Zweitkrankheiten ..... 48

1. Eigene Ergebnisse ..... 48
2. Literatur und Diskussion ..... 49

VIII. Dauer der Beschwerden vor der Aufnahme - Therapie - Remissionen - Lebensdauer ..... 50

1. Eigene Ergebnisse ..... 50

a) unreifzellige Leukämie ..... 51
b) chronische Lymphadenose ..... 52
c) chronische Myelose ..... 54

Seite:

2. Literatur und Diskussion ..... 56
   a) unreifzellige Leukämie ..... 56
   b) chronische Lymphadenose ..... 56
   c) chronische Myelose ..... 58

IX. Zusammenfassung ..... 58

X. Literaturverzeichnis ..... 62

XI. Abbildungen ..... 68

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153519_0049

## Einleitung

Für diese Arbeit wurden 454 Krankenblätter aus den Medizinischen Kliniken in Tübingen (Jahrg. 46 - 63) und Marburg (Jahrg. 51 - 62) und aus dem Strahleninstitut in Tübingen (Jahrg. 59 - 63) ausgewertet. Berücksichtigt wurden die unreifzelligen Leukosen (150 Fälle), die chronischen Lymphadenosen (153 Fälle) und die chronischen Myelosen (151 Fälle). Diese drei Leukosehauptformen sah ich nach folgenden Gesichtspunkten durch:

I. Alter
II. Geschlecht
III. Beschwerden, die zur Aufnahme führten
IV. Wer stellte die Diagnose?
V. Aufnahmebefund:
   A. Blutbild
   B. Knochenmark
   C. Elektrophorese
   D. BSG
   E. Drüsengröße, Milzgröße, Lebergröße
VI. Komplikationen
VII. Zweitkrankheiten
VIII. Dauer der Beschwerden vor der Aufnahme - Therapie-Remissionen-Lebensdauer.

Auf eine vollständige Erfassung der Literatur habe ich verzichtet. Vergleiche mit ähnlichen statistischen Übersichten stammen im wesentlichen aus

1. Handbuch der inneren Medizin,
2. Handbuch der gesamten Hämatologie,
3. E. Kaufmann: Spezielle Pathologie,
4. F. Kienle: Die Sternalpunktion in der Diagnostik,
5. The leukemias, Etiology, Pathophysiology and Treatment, Henry-Ford-Hospital. 1957.
6. Leukemia by William Dameshek and Frederik Gunz,
7. K. Rohr: Das menschliche Knochenmark.

Meine Prozentangaben habe ich zu ganzen Zahlen auf- bzw. abgerundet. Sie stehen teilweise im Gegensatz zu anderen Übersichten. Es ist wohl überhaupt problematisch, einzelne Statistiken miteinander zu vergleichen, da die Zahl der bearbeiteten Fälle unterschiedlich und für eine sinnvolle Statistik meistens relativ zu klein ist. Auch in meiner Zusammenstellung kann die für eine Statistik verhältnismäßig kleine Zahl von 450 bzw. rund 150 in jeder Hauptgruppe eine gewisse Fehlerquelle bedeuten. Das Material hat dafür den Vorteil einer einheitlichen Beurteilung durch Bock, Gross und Mitarbeiter. Soweit in der Literatur wesentlich größere Zahlen genannt sind, stammen sie aus Sammelstatistiken mit ihrer entsprechenden Inhomogenität.

## Definitionen

Nach Heilmeyer u.a. liegt bei der Leukämie eine irreversible Wucherung leukozytärer Zellen von unterschiedlichen Reifungs- und Abartungsgraden vor. Die Zellbildung greift dabei über die normalen Blutbildungsstätten weit hinaus. So findet sich bei der myeloischen Leukämie nicht nur im Knochenmark, sondern auch in der Milz, der Leber und den Lymphdrüsen myeloisches Gewebe. Bei der lymphatischen Leukämie können die Lymphozyten außer im Knochenmark auch noch in allen lymphatischen Organen und Geweben gebildet werden.

Die pathologischen Zellen werden meist in das periphere Blut ausgeschwemmt. Bei der myeloischen Leukämie zeigt das Blutbild alle Entwicklungsformen der myeloischen Reihe bis zum Myeloblasten. Bei der lymphatischen Leukämie findet man reichlich große und kleine Lymphozyten. Nur bei den sog. aleukämischen Verlaufsformen unterbleibt die Ausschüttung der leukämischen Zellen von den Blutbildungsstätten in das strömende Blut.

Die Zahl der Leukozyten ist bei den einzelnen Formen unterschiedlich groß, bei den chronischen Lymphadenosen und vor allem Myelosen meist vermehrt, bei manchen unreifzelligen Leukosen sogar vermindert. Das Blut kann dadurch v.a. bei gleichzeitig bestehender Anämie weißlich aussehen, weshalb Virchow den Namen "Leukämie" geprägt hat. Es kommen aber, wie schon betont, auch subleukämisch verlaufende Formen vor, bei denen die Zahl der Leukozyten normal ist, das Differentialblutbild aber - im Gegensatz zu den aleukämisch verlaufenden Formen - die charakteristischen Veränderungen in der Zusammensetzung aufweist.

Aleukämisch und subleukämisch verlaufende Formen sind relativ selten: H. Hennemann und K. Döring berichten, daß von 150 Myelosen 7,33 % aleukämisch und 1,33 % subleukämisch verliefen; unter 124 Lymphadenosen waren 15,3 %

aleukämisch und 4 % subleukämisch.

Nach einer Zusammenstellung von Gross, Wildhack und Steiner zeigten unter 372 unreifzelligen Leukosen 33 %, unter 245 chronischen Myelosen 2,5 % und unter 235 chronischen Lymphadenosen 14 % einen subleukämischen Verlauf.

Neben den beiden chronischen Leukosearten, die sich über Jahre hinziehen, gibt es noch eine akute Form mit sehr plötzlichem Beginn und einer im allgemeinen sehr kurzen Lebensdauer. Da bei dieser akut verlaufenden Form eine große Zahl unreifer Zellformen im peripheren Blut vorkommt, wird sie heute von den meisten Autoren als "unreifzellige Leukose" (Paraleukoblastose) bezeichnet.

## I. Altersverteilung

### 1. Eigene Ergebnisse

Zu dieser Untersuchung ist vorauszuschicken, daß in meiner Zusammenstellung nur Aufnahmen der Medizinischen Kliniken Tübingen und Marburg, also in der Regel Kranke jenseits des 14. Lebensjahres berücksichtigt wurden.

Abb.1a veranschaulicht, wie unterschiedlich die einzelnen Altersklassen zahlenmäßig von den drei Leukosearten betroffen sind. Die Altersangaben beziehen sich dabei auf das Manifestations- nicht das Todesalter!

Die Abbildung zeigt, daß - für das Erwachsenenalter (s.o.) - die meisten Leukosen zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr auftreten. Die erste Hälfte dieses Maximums wird von der chronischen Myelose verursacht. Ihre Häufigkeit nimmt zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr deutlich zu. Zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr traten 17 %, zwischen dem 50. und 55. Lebensjahr 15 % aller 151 chronischen Myelosen auf. In den übrigen Jahrzehnten liegt der Durchschnitt der Myelosen bei 5,6 %.

Die zweite Hälfte des Maximums zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr wird von der chronischen Lymphadenose hervorgerufen. 21 % aller 153 Lymphadenosen traten zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr, 23 % zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr auf. Der Durchschnitt in den übrigen Lebensjahrzehnten liegt für die chronischen Lymphadenosen bei 5,6 %.

Unter den 150 unreifzelligen Leukosen meiner Erwachsenen-Statistik ist in keinem Lebensjahrzehnt eine nennenswerte Häufung festzustellen. Es fällt nur eine geringe Zunahme zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr (12 %) und ebenso zwischen dem 50. und 55. Lebensjahr (11 %) gegenüber einem Durchschnitt von 5,8 % in den übrigen Altersklassen auf.

2. Literatur und Diskussion

Aus Leukämiestatistiken, in denen auch Kinder erfaßt sind, ist zu ersehen, daß von der unreifzelligen Leukose vor allem das Kindesalter betroffen ist. So fand z.B. Ward ein Maximum zwischen 0 und 5 und ein weiteres zwischen 15 und 20 Jahren. In einer Zusammenstellung von Engelbreth-Holm lagen unter 95 unreifzelligen Leukosen 26 Fälle in einem Alter unter 14 Jahren. Nach einer Zusammenstellung von Gross, Wildhack und Steiner machten unter 903 Leukosen der Medizinischen Kliniken und der Kinderkliniken der Universitäten Tübingen und Marburg in den Jahren 1920-1955 die unreifzelligen Leukosen im ersten Dezennium 95 % aller Leukosen aus: auf 170 unreifzellige Leukosen entfielen nur 7 chronische Myelosen und eine chronische Lymphadenose.

Die chronische Myelose befällt vor allem die mittleren Altersklassen. Nach Windeyer liegt unter 359 Fällen das durchschnittliche Alter bei 45,7 Jahren. Minot, Buchmann und Isaacs fanden, daß die meisten chronischen Myelosen zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr vorkommen. Die häufigsten Todesfälle auf Grund einer chronischen Myelose ereigneten sich nach einer Zusammenstellung von Ward zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr.

Die chronische Lymphadenose ist eine Erkrankung der höheren und höchsten Altersstufen. So kommen unter 100 Fällen bei Heilmeyer (1951) in einem Alter über 60 Jahren 17 Lymphadenosen auf 6 Myelosen. In einer Übersicht von Hennemann und Döring (1955) liegt das Verhältnis bei 62:24 (274 Fälle). Im Krankengut von Croizot, Revol und Rendu (1955) sind 76 %, bei Harwerth, Schmitt und Obrecht (1963) 72,5 % aller 160 chronischen Lymphadenosen älter als 50 Jahre. Dagegen häufen sich in der Statistik von Ward (1917) die Todesfälle schon zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr. Bei Minot, Buchmann und Jsaacs (1924) treten die meisten chronischen Lymphadenosen in einem Alter zwischen 45 und 54 Jahren auf. Dies deutet auf die von Cooke erwähnte Tatsache hin, daß sich das Hauptmanifestationsalter der chron.

Lymphadenose heute um 10 Jahre zu den höheren Altersklassen hin verschoben hat.

## II. Geschlechtsverteilung

### 1. Eigene Ergebnisse

| | Männer | Frauen |
|---|---|---|
| Unreifzellige Leukosen n = 150 | 48 % | 52 % |
| Chronische Lymphadenosen n = 153 | 63 % | 37 % |
| Chronische Myelosen n = 151 | 53 % | 47 % |
| Gesamtkrankengut n = 454 | 55 % | 45 % |

(Tabelle 1)

In meinem Krankengut überwiegen die Männer mit 55 % gegenüber den Frauen mit 45 %. Der hohe Anteil der Männer wird durch die Verteilung der chronischen Lymphadenosen verursacht: 63 % davon waren Männer, gegenüber 37 % Frauen. Bei der chronischen Myelose ist das Überwiegen der Männer nicht so eindeutig: 53 % hiervon fallen auf Männer gegenüber 47 % auf Frauen, während bei der unreifzelligen Leukämie die Frauen mit 52 % gegenüber 48 % Männern gering überwiegen.

### 2. Literatur und Diskussion

Übereinstimmend damit berichtet die Literatur, daß mehr Männer als Frauen an der chronischen Lymphadenose erkranken. So stellen Dameshek und Gunz fest, daß der Anteil der Männer , den der Frauen etwa um das Doppelte übertrifft. Gilliam gibt ein Verhältnis von 1,6 : 1 an. Unter den 100 Fällen des Jenaer Krankengutes überwiegen bei Heilmeyer und Begemann die Männer mit 68 % - bei Gross

und Mitarbeitern mit 72 % (269 Fälle), bei Schoen und Mitarbeitern mit 73 % (82 Fälle).

Nicht so eindeutig liegen die Verhältnisse bei der chronischen Myelose und der unreifzelligen Leukämie. So überwiegen z.B. bei Dorn und Cutler unter den Myelosen die Männer mit 1,3 : 1. Ledlie stellt dagegen bei der chronischen Myelose ein Überwiegen der Frauen fest (er untersuchte 56 Fälle). Unter den unreifzelligen Leukosen überwiegen - im Gegensatz zu meinen Resultaten - bei Moeschlin und Rohr unter 40 Fällen die Männer mit 62 %, bei Minot und Jsaacs sogar mit 79 %. In der Übersicht von Gauld und Mitarbeitern sind unter 647 Fällen Männer und Frauen gleich häufig befallen.

Eindeutige Geschlechtsunterschiede lassen sich also nur bei der chronischen Lymphadenose nachweisen.

Werden die Leukoseformen zusammen betrachtet, so ist die Geschlechtsverteilung in den verschiedenen Altersstufen unterschiedlich. Cooke berichtet von einer größeren Differenz zwischen Frauen und Männern im höheren Alter, da die lymphatische Leukämie vor allem den älteren Menschen befällt. Im mittleren Alter sind nach Dorn und Cutler beide Geschlechter ungefähr gleich oft befallen; die Männer überwiegen nur wenig, denn in diesem Alter tritt die myeloische Leukämie, welche beide Geschlechter ungefähr gleich oft befällt, am häufigsten auf. Vom 12. - 50. Lebensjahr nimmt nach Dorn und Cutler das Überwiegen der Männer kontinuierlich ab, um danach rapid wieder anzusteigen.

Shimkin schließt aus der unterschiedlichen Geschlechtsverteilung, daß Sexualhormone bei der Leukämie-Entstehung mitspielen könnten. Southam und Mitarbeiter verlangen als Beweis dafür eine höhere Lebenserwartung der an Leukämie erkrankten Frau. Da diese Forderung jedoch nicht erfüllt wird, sehen sie eher einen genetischen Grund für das unterschiedliche Befallensein von Mann und Frau.

## III. Beschwerden die zur Aufnahme führten

### 1. Eigene Ergebnisse

a) Häufige Klagen (bei über 10 % der Patienten)

| Unreifzellige Leukose: | | Chronische Lymphadenose: | | Chronische Myelose: | |
|---|---|---|---|---|---|
| n = 150 | | n = 153 | | n = 151 | |
| Müdigkeit und Kopfschmerzen | 71% | Müdigkeit und Kopfschmerzen | 55% | Müdigkeit und Kopfschmerzen | 59% |
| Blasses Aussehen | 34% | Vergrößerte Drüsen | 35% | Leibschmerzen od.Völlegefühl | 47% |
| Gewichtsabnahme u. Appetitlosigkeit | 27% | Gewichtsabnahme u. Appetitlosigkeit | 28% | Gewichtsabnahme u. Appetitlosigkeit | 46% |
| Atemnot bei Belastung | 19% | Leibschmerzen od.Völlegefühl | 27% | Blasses Aussehen | 20% |
| Schwitzen | 17% | Schwitzen | 17% | Atemnot bei Belastung | 18% |
| Entzündungen | 12% | Blasses Aussehen | 15% | Schwitzen | 16% |
| Leibschmerzen od.Völlegefühl | 11% | Atemnot bei Belastung | 12% | | |
| Erbrechen und Übelkeit | 11% | | | | |
| Vergrößerte Drüsen | 10% | | | | |

b) Gelegentliche Klagen (bei 2-10 % der Patienten)

| Unreifzellige Leukose: | | Chronische Lymphadenose: | | Chronische Myelose: | |
|---|---|---|---|---|---|
| Schleimhaut-Blutungen | 9 % | Hautveränderungen, Jucken | 7 % | Schleimhaut-Blutungen | 7 % |
| Gelenk-schmerzen | 8 % | Grippe | 6 % | Neurologische Ausfälle | 5 % |
| Angina | 8 % | Erbrechen Übelkeit | 5 % | Gelenk-schmerzen | 5 % |
| Hohes Fieber | 7 % | Schwindel | 4 % | Schwindel | 4 % |
| Hautveränderungen, Jucken | 6 % | Herz-klopfen | 4 % | Vergrößerte Drüsen | 3 % |
| Husten | 5 % | Oedeme | 4 % | Erbrechen Übelkeit | 3 % |
| Schwindel | 5 % | Husten | 3 % | Hohes Fieber | 3 % |
| Oedeme | 5 % | Akutes Abdomen | 3 % | Oedeme | 3 % |
| Neurologische Ausfälle | 4 % | Angina | 2 % | Hautveränderungen, Jucken | 3 % |
| Grippe | 2 % | Obstipation | 2 % | Obstipation | 2 % |
| Pneumonie | 2 % | | | Husten | 2 % |

c) Seltene Klagen (bei weniger als 2 % der Patienten)

| Unreifzellige Leukose: | Chronische Lymphadenose: | Chronische Myelose: |
|---|---|---|
| Obstipation | Schleimhautblutungen | Entzündungen |
| Akutes Abdomen | Entzündungen | Angina |
| Herzklopfen | Hohes Fieber | Grippe |
| Gelbsucht | Neurologische Ausfälle | Akutes Abdomen |
| Durst | Pneumonien | Pneumonien |
| Teerstuhl | Durst | Durst |
| Sekundäre Amenorrhoe | Durchfall | Teerstuhl |
| Abneigung gegen bestimmte Speisen | Schlaflosigkeit | Sekundäre Amenorrhoe |
| Entdeckung anläßlich anderer Erkrankungen: | Abneigung gegen bestimmte Speisen | Gelbsucht |
| (Ca, | Herpes zoster | Durchfall |
| Asthma bronchiale, | Ohrensausen | Schlaflosigkeit |
| Diabetes). | Entdeckung anläßlich anderer Erkrankungen: | Schlechte Wundheilung |
| | (Ca) | Entdeckung anläßlich anderer Erkrankungen: |
| | | (Apoplexie, |
| | | Fraktur). |

(Tabelle 2)

Unter den Beschwerden, die zur Aufnahme führten stehen in meiner Übersicht bei allen drei Formen zu Beginn der Erkrankung am häufigsten allgemeine Symptome, wie Müdigkeit und Kopfschmerzen. Seltener, aber ebenfalls bei allen drei Leukosearten gleich häufig, gehören Schwitzen und Atemnot bei Belastung zu den Initialsymptomen. Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit, ebenso Leibschmerzen und Völlegefühl sind dagegen bei der chronischen Myelose häufiger als bei den beiden anderen Formen. Bei der chronischen Lymphadenose stehen vergrößerte Drüsen im Vordergrund; bei der unreif-

zelligen Leukose kommen blasses Aussehen, Entzündungen und Angina, Erbrechen und Übelkeit, Schleimhautblutungen und Gelenkschmerzen öfter vor als bei den chronischen Formen.

2. Literatur und Diskussion

Die unreifzellige Leukose beginnt typischerweise plötzlich mit Fieber, Blutungen, Halsschmerzen und Nekrosen im Mund, bei Kindern auch mit Krämpfen. Häufig fällt der Umgebung des Patienten dessen blasses Aussehen auf. Ein Vergleich mit anderen Statistiken zeigt, daß dieses Initialsymptom vor allem bei Kindern sehr häufig vorkommt. So schreibt Brandberg, daß von 112 Kindern 83 ein anfängliches Hb unter 60 hatten; bei Dale waren sogar alle 72 Kinder zur Zeit der Klinikaufnahme bleich. Die Übersicht von Kirschbaum und Preuss erfaßte 123 Patienten (sowohl Erwachsene als auch Kinder); hier hatten 83,7 % eine Anämie, und in 51,2 % aller Fälle war der Hb-Gehalt unter 60. - Unter meinen 150 Erwachsenen war der Umgebung des Patienten nur bei 34% dessen blasses Aussehen aufgefallen.

Unter 75 Patienten von Kirschbaum und Preuss litten 36 % an Infektionen in Mund- und Rachenhöhle; bei Love 53 % von 153 Patienten; in meiner Übersicht hatten nur 20 % Entzündungen und Angina.

Schleimhautblutungen hatten 9 % der 150 unreifzelligen Leukosen; Nasenbluten trat dabei häufiger auf als Zahnfleischbluten. Bei Gunz und Hough trat die hämorrhagische Diathese bei 26 % von 97 Erwachsenen auf; bei Kirschbaum und Preuss unter 123 Patienten bei 73,3 %.

Ausgesprochene Gelenkschmerzen sind bei Erwachsenen selten. Nur 8 % aller 150 unreifzelligen Leukosen klagten bei Krankheitsbeginn über solche Beschwerden. Dagegen beschrieb schon Mosler 1872 als auffallendes Symptom bei fast allen unreifzelligen Leukosen eine Druckempfindlichkeit oberflächlich liegender Knochen, vor allem des unteren Sternum-Drittels. Bei Erwachsenen fehlt nach seinen Angaben dieses Symptom selten, nur bei Kindern bleibt es

manchmal aus. Röntgenologische Veränderungen des Skeletts dagegen werden bei Erwachsenen sehr selten, bei Kindern aber besonders häufig gefunden: Baty und Vogt fanden unter 43 Kindern bei 70 %, Landolt unter 48 Kindern bei 60 % und Silvermann unter 103 Kindern bei 50 % Knochenveränderungen. Auch vergrößerte Lymphdrüsen sind bei Kindern weitaus häufiger als bei Erwachsenen. Unter 150 Erwachsenen hatten nur 10 %, bei Gunz und Hough unter 97 Erwachsenen sogar nur 7 % Lymphdrüsenschwellungen. Unter 112 Kindern fand Brandberg dagegen in 80 %, Rodgers in 79 % und Dale unter 72 Kindern in 50 % vergrößerte Drüsen.

Im Gegensatz zur unreifzelligen Leukose beginnt die chronische Lymphadenose schleichend. Die ersten Krankheitserscheinungen können lange Zeit uncharakteristisch und unauffallend bleiben, so daß es oft relativ lange dauert, bis der Patient - häufig wegen störenden Lymphknotenschwellungen - einen Arzt aufsucht. 35 % meiner 153 Fälle beobachteten Schwellungen am Hals und Nacken, in der Achselhöhle und Leistenbeuge. Bei entsprechender Lokalisation können die vergrößerten Lymphdrüsen durch Druckwirkung auf Nachbarorgane zusätzlich Beschwerden wie Leibschmerzen, Atemnot und Neuralgien verursachen.

Häufiger als bei anderen Leukosearten stehen Hauterscheinungen am Beginn der chronischen Lymphadenose: 7 % meiner Fälle suchten deshalb zum ersten Mal den Arzt auf.

11 % der Patienten kamen wegen hartnäckigen Infekten zum Arzt; 6 % klagten über "Grippe", 3 % über Husten und 2 % über Angina. Scott berichtet von 13 % seiner 212 Patienten, die über solche Beschwerden klagten.

Wie die chronische Lymphadenose, so beginnt auch die chronische Myelose allmählich. Ein Kardinalsymptom ist hier die vergrößerte Milz: In einer Zusammenstellung von Heilmeyer war sie in 76 % von 50 Fällen vergrößert. Unter meinen 153 Fällen klagten 47 % über Leibschmerzen, Druck in der Magengegend, Völlegefühl nach den Mahlzei-

ten und Aufstoßen. Klagen über einen Klumpen im Bauch, ein Spannen des Rockbundes oder ein ziehendes Gefühl beim Stehen und Gehen waren häufig.

IV. Wer stellte die Diagnose? (Eigene Ergebnisse)

| Unreifzellige Leukose: | | Chronische Lymphadenose: | | Chronische Myelose: | |
|---|---|---|---|---|---|
| n=150; n'=133 | | n=153; n'=126 | | n=151; n'=122 | |
| 1. Die Diagnose stellten in mindestens 2% der Fälle | | | | | |
| Medizinische Klinik Tübingen bzw. Marburg | 58% | Medizinische Klinik Tübingen bzw. Marburg | 33% | Hausarzt | 27% |
| Auswärtiges Krankenhaus | 20% | Auswärtiges Krankenhaus | 25% | Auswärtiges Krankenhaus | 25% |
| Hausarzt | 9% | Hausarzt | 17% | Medizinische Klinik Tübg. bzw. Marburg | 21% |
| Poliklinik | 5% | Poliklinik | 7% | Poliklinik | 9% |
| Chirurgische Klinik | 2% | Augenklinik | 3% | Chirurgische Klinik | 3% |
| HNO Klinik | 2% | HNO Klinik | 2% | Augenklinik | 3% |
| | | | | Bundeswehrlazarett | 2% |
| 2. Die Diagnose stellten in weniger als 2% der Fälle | | | | | |
| Augenklinik | | Hautklinik | | Hautklinik | |
| Bundeswehrlazarett | | Frauenklinik | | Tb-Heilstätte | |
| Hautklinik | | Tb-Heilstätte | | Zahnklinik | |
| Zahnklinik | | Patholog. Institut | | Orthopädische Klinik | |
| Strahleninstitut | | Auswärtige Universitätsklinik | | Einstellungsuntersuchung (Bundeswehr) | |
| | | Strahleninstitut | | Sanatorium | |
| | | Urologische Klinik | | | |
| | | Vertrauensarzt | | | |
| | | Chirurgische Klinik | | | |
| zus. 4% | | zus. 13% | | zus. 10% | |

n bedeutet: Zahl der erfaßten Fälle
n' bedeutet: Zahl der verwertbaren Angaben.

(Tabelle 3)

Die Diagnose wurde in der Mehrzahl der Fälle von der medizinischen Klinik gestellt: Bei 58 % von 133 unreifzelligen Leukosen, bei 33 % von 126 chronischen Lymphadenosen und bei 21 % von 122 chronischen Myelosen. 42 % der unreifzelligen Leukosen, 67 % der chronischen Lymphadenosen und 79 % der chronischen Myelosen kamen dagegen schon mit der richtigen Diagnose in die Klinik. So erfolgten Einweisungen aus der H.N.O.Klinik (Angina!), Augenklinik (Sehstörung auf Grund stärkerer retinaler Blutung), Chirurgischen Klinik (Blutung nach Operation), Zahnklinik (Blutung nach Zahnextraktion), Frauenklinik (sek. Amenorrhoe, Genitalblutung), Hautklinik (leuk. Hautfiltrate).

Meist wurde die Diagnose auf Grund von Blut- und Knochenmarksausstrichen gestellt, wobei bei der myeloischen Leukämie das Hauptgewicht auf dem Blutbild lag. Im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurde die vorläufige Diagnose dann oft durch Organpunktion gesichert (Lymphknoten, Leber, Milz).

## V. Aufnahmebefund

### A. Blutbild

#### a) Hämoglobin und Erythrozyten

Unter den Befunden zur Zeit der Klinikaufnahme interessiert zunächst der Blutbefund.

1. Hämoglobin (eigene Ergebnisse)

In Tübingen wurde das Hämoglobin mit der Photometrischen Methode (über Zyan-Hämoglobin) bestimmt, in Marburg nach Sahli.

Bei der Mehrzahl der Leukosen ist der Hämoglobingehalt vermindert: So zeigten unter den 150 unreifzelligen Leukosen 91 %, unter den 151 chronischen Myelosen 71 % und unter den 153 chronischen Lymphadenosen 53 % ein Hb unter 80. Ein Hb unter 40 hatten 27 % der unreifzelligen Leukosen, wäh-

rend nur 5 % der chronischen Myelosen und nur 4 % der chronischen Lymphadenosen solch niedere Werte erreichten. - Abbildung 2 veranschaulicht, daß bei den unreifzelligen Leukosen ein Häufigkeits-Maximum der Hb-Werte zwischen 30 und 60, bei den chronischen Formen dagegen zwischen 60 und 90 liegt.

2. Erythrozyten (eigene Ergebnisse)

Gleichermaßen wie der Hämoglobingehalt ist auch die Erythrozytenzahl vermindert: Nur 2 % der 150 unreifzelligen Leukosen, 7 % der 151 chronischen Myelosen und 23 % der 153 chronischen Lymphadenosen hatten mehr als 4,5 Millionen Erythrozyten. Bei den unreifzelligen Leukosen liegt die Mehrzahl zwischen 1,5 und 2,5 , bei den chronischen Lymphadenosen zwischen 3,5 und 4,5 und bei den chronischen Myelosen zwischen 2,5 und 4,5 Millionen Erythrozyten.

| | Hb % | Ery (Mill.) | Färbeindex |
|---|---|---|---|
| Unreifzellige Leukämie n = 150 | 51,8 | 2,55 | 1,01 |
| Chronische Myelose n = 151 | 66,05 | 3,45 | 0,95 |
| Chronische Lymphadenose n = 153 | 76,8 | 3,75 | 1,02 |

(Tabelle 4)

Der Färbeindex liegt bei der chronischen Myelose im Normalbereich (0,9 - 1), während er bei der unreifzelligen Leukämie und bei der chronischen Lymphadenose leicht erhöht ist.

3. Hämoglobin und Erythrozyten.(Diskussion und Literatur)

Aus der Literatur geht hervor, daß bei allen drei Leukosearten Hämoglobin und Erythrozyten im normalen Bereich liegen können. Bei der unreifzelligen Leukämie stellt sich die Anämie jedoch meist rasch nach Krankheitsbeginn ein.

Bei den beiden chronischen Formen wird die Störung der Erythropoese oft später manifest. Harwerth, Schmitt und Obrecht fanden, daß die Anämie bei der chronischen Lymphadenose im Durchschnitt höhere Werte erreicht als bei der chronischen Myelose. Unter den 153 chronischen Lymphadenosen dieser Zusammenstellung liegt der durchschnittliche Hb-Gehalt mit 76,8 dagegen höher als bei den 151 chronischen Myelosen. Während nach Harwerth, Schmitt und Obrecht die Anämie ihrer 160 chronischen Lymphadenosen meist normochrom verläuft, ist sie bei den meisten Fällen meiner Übersicht leicht hyperchrom. Unter den chronischen Myelosen überwiegen nach Storti und Mauri die Anämien mit hyperchromem - hier dagegen diejenigen mit normochromem Charakter.

Als Hauptursache der Anämie wird von den meisten Autoren eine Verdrängung der Erythropoese durch das Überwiegen pathologischer Zellformen im Knochenmark angegeben. Nach ihnen hat eine gestörte Erythropoese eine verkürzte Erythrozytenlebensdauer zur Folge. Gelegentlich konnte man im Blut allerdings antierythrozytäre Autoantikörper feststellen. Blutungen können - vor allem bei der unreifzelligen Leukämie - die Anämie verstärken.

b) Leukozyten und Lymphozyten im Differentialblutbild

1. Leukozyten (eigene Ergebnisse)

Wie Abbildung 4 zeigt, sind die Leukozyten nicht bei allen drei Leukosearten gleich stark erhöht: Unter den unreifzelligen Leukosen ist die Zahl der Leukozyten sogar bei einem großen Teil verringert. 42 % hatten weniger als 10 000, 22 % weniger als 4 000 Leukozyten. Die beiden chronischen Formen zeigten dagegen höhere Werte:
Unter den Lymphadenosen hatten 18 % weniger als 10 000 und nur 2 % weniger als 4 000 Leukozyten; hingegen lagen die Leukozytenwerte bei relativ vielen Lymphadenosen zwischen 20 000 und 50 000: 33 % lagen in diesem Bereich. Noch höhere

Werte kamen bei der chronischen Myelose vor: Während bei 11 % weniger als 10 000 und nur bei 4 % weniger als 4 000 Leukozyten vorhanden waren, hatten 63 % der Fälle Werte zwischen 50 000 und 300 000.

## 2. Diskussion und Literatur

Unreifzellige Leukosen haben nach Heilmeyer ebensooft erhöhte wie normale oder verminderte Leukozytenzahlen. In meiner Übersicht hatten etwas mehr als die Hälfte (58 %) über 10 000 Leukozyten. Piney und Beder geben als häufige Werte Zahlen zwischen 20 000 und 50 000 an. Nur 17 % der unreifzelligen Leukosen meiner Übersicht lagen innerhalb dieses Bereichs, während 60 % Werte unter 20 000 hatten.

Dagegen hatte ein großer Teil der Lymphadenosen (33 %) Leukozytenwerte zwischen 20 000 und 50 000, wobei nach oben relativ häufig Werte bis zu 300 000 und ebenso nach unten bis zu 4 000 vorkamen. Nach Harwerth, Schmitt und Obrecht liegen die meisten Werte zwischen 20 000 und 250 000; unter den 153 Lymphadenosen dieser Übersicht hatten 65 % eine Leukozytendichte zwischen 20 000 und 300 000. Immerhin hatten 33 % weniger als 20 000 und nur die restlichen 2 % sehr hohe Werte von mehr als 300 000. Leukozytenzahlen von 100 000 dagegen kommen in den Initialstadien relativ häufig vor:
Hayhohe sah sie in 10 %, Schoen unter 82 Fällen in 6 %; unter meinen Lymphadenosen hatten 13 % Werte zwischen 50 000 und 100 000 - 11 % Werte zwischen 100 000 und 200 000.

Im Vergleich zu den beiden übrigen Formen überwiegen bei der chronischen Myelose sehr hohe Leukozytenzahlen: 63 % hatten Werte zwischen 50 000 und 300 000 und immerhin noch 10 % Werte über 300 000! Nach Storti und Mauri werden bisweilen Leukozytenwerte bis über eine Million erreicht! (Gefahr leukämischer "Thrombosen"!) Nach ihm nimmt die Leukozytenzahl in den ersten Stadien zu, zeigt dann aber Schwankungen. In den Endphasen kommen sowohl extrem hohe, als auch sehr niedere Leukozytenzahlen vor.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß bei der unreifzelligen Leukämie normale Leukozytenwerte häufig sind, und daß bei der chronischen Lymphadenose mäßig erhöhte Werte (20 000 - 50 000) und bei der chronischen Myelose sehr hohe Leukozytenzahlen (bis 300 000) oft vorkommen.

3. Verhältnis der Leukozyten zu den Erythrozyten (eigene Ergebnisse)

Die Abbildungen 5, 6 und 7 zeigen das Verhältnis der Leukozyten (logarithmischer Maßstab) zu den Erythrozyten (linearer Maßstab). Es interessiert zunächst, wieviele Patienten zur Zeit der Klinikaufnahme normale Leukozyten- und Erythrozytenwerte hatten. Die Leukozyten waren unter 145 unreifzelligen Leukosen bei 27, unter 145 chronischen Lymphadenosen bei 17 und unter 150 chronischen Myelosen bei 6 Patienten normal. Für die Erythrozytendichten traf dies bei 5 unreifzelligen Leukosen, bei 34 chronischen Lymphadenosen und bei 25 chronischen Myelosen zu. Beide Werte waren bei nur 3 unreifzelligen Leukosen, 7 Lymphadenosen und 2 Myelosen gleichzeitig normal.

Neben der Tatsache, daß bei der unreifzelligen Leukämie normale Erythrozytenwerte und bei der chronischen Myelose normale Leukozytenwerte selten sind, treffen also bei allen drei Leukosearten normale Erythrozyten - sehr selten mit normalen Leukozytenwerten zusammen. Diese Tatsache hat differentialdiagnostisches Gewicht und wurde meines Erachtens in der Literatur bisher nur von Gross, Wildhack und Steiner hervorgehoben.

Fragt man nach dem Bestehen einer Korrelation zwischen Grad der Anämie und Leukozytenzahl, so ist dies für die beiden chronischen Formen zu verneinen. Unter den unreifzelligen Leukosen haben jedoch von 37 Fällen mit weniger als 2 Millionen Erythrozyten nur 2 Patienten mehr als 30 000 Leukozyten. Bei dieser Leukoseart trifft also ein Versagen von Erythropoese und Leukopoese häufig (in meiner Aufstellung bei 24 %) zusammen.

4. Verhältnis der Leukozyten zu den Paraleukoblasten (eigene Ergebnisse)

Abbildung 8 veranschaulicht das Verhältnis zwischen Leukozyten (logarithmischer Maßstab) und Paraleukoblasten (linearer Maßstab). Während von 65 Patienten mit 70 % bis 100 % Paraleukoblasten, 29 mehr als 30 000 Leukozyten hatten, zeigten unter 83 Patienten mit weniger als 70 % Paraleukoblasten nur 7 mehr als 30 000 Leukozyten.

5. Lymphozyten (eigene Ergebnisse)

Bei der lymphatischen Leukämie interessiert vor allem die Zahl der Lymphozyten: 35 % aller 150 Lymphadenosen hatten mehr als 90 000 Lymphozyten in 1 $mm^3$ Blut. Fast genau so viele Patienten (33 %) hatten Werte zwischen 70 000 und 90 000, während zwischen 50 000 und 70 000 nur 17 % und unter 50 000 nur 15 % lagen. Unter den Patienten mit mehr als 90 000 Lymphozyten lag die Zahl der Leukozyten bei 11 % unter 20 000, bei 19 % zwischen 20 000 und 50 000, bei 22 % zwischen 50 000 und 100 000 und bei 48 % über 100 000. Von den Fällen mit Lymphozytenwerten zwischen 70 000 und 90 000 zeigten 26 % weniger als 20 000, 54 % zwischen 20 000 und 50 000, 8 % zwischen 50 000 und 100 000 und 12 % über 100 000 Leukozyten. Kein Patient mit einer Lymphozytendichte zwischen 50 000 und 70 000 hatte mehr als 100 000 Leukozyten; nur 4 % aller Patienten mit dieser Lymphozytenzahl hatten mehr als 50 000 Leukozyten - dagegen zeigten 60 % weniger als 20 000 und 36 % zwischen 20 000 und 50 000 Leukozyten. Unter den Fällen mit weniger als 50 000 Lymphozyten wiesen 73 % weniger als 20 000, 9 % zwischen 20 000 und 50 000, 5 % zwischen 50 000 und 100 000 und 13 % über 100 000 Leukozyten auf. (Siehe Abbildung 9.)

6. Granulozytopoetische Reifungszahl (eigene Ergebnisse)

Den Grad der Linksverschiebung habe ich mit Hilfe der von Bock eingeführten granulozytopoetischen Reifungszahl bestimmt:

Die Granulozyten werden auf 100 ergänzt und die verschiedenen Anteile an den jeweiligen Reifungsstufen mit festgesetzten Faktoren multipliziert (Myeloblasten x 6, Promyelozyten x 5, Myelozyten x 4, Jungendliche x 3, Stabkernige x 2, Segmentkernige x 1, Übersegmentkernige x 0,5). Werden die Produkte addiert, so ergibt sich die granulozytopoetische Reifungszahl, die im Blut normalerweise 110 ± 15, im Knochenmark 240 ± 30 beträgt.
Bei der unreifzelligen Leukose betrug das Mittel der Reifungszahlen im Blut 456, bei der chronischen Myelose 258.

Granulozytopoetische Reifungszahl

| | Unreifzellige Leukose 150 Fälle | Chronische Myelose 137 Fälle |
|---|---|---|
| 50-100 | - | - |
| 100-150 | 11 % | 12 % |
| 150-200 | 3 % | 16 % |
| 200-250 | 5 % | 24 % |
| 250-300 | 3 % | 21 % |
| 300-350 | 6 % | 15 % |
| 350-400 | 3 % | 2 % |
| 400-450 | 5 % | 2 % |
| 450-500 | 11 % | 2 % |
| 500-550 | 11 % | 2 % |
| 550-600 | 37 % | 4 % |
| 600-650 | 3 % | |
| 650-700 | 1 % | |
| 700-750 | 1 % | |

(Tabelle 5)

Während bei der unreifzelligen Leukose hohe granulozytopoetische Reifungszahlen überwiegen - verursacht durch das häufige Auftreten von Myeloblasten, Promyelozyten und Myelozyten - sind bei der chronischen Myelose mittlere Werte häufiger.

c) Thrombozyten und Hämorrhagische Diathese

1) Thrombozyten (eigene Ergebnisse)
Direkte Zählmethode nach Feissly-Lüdin.

| Zahl der Thrombozyten | Unreifzellige Leukämie n=150 n'=130 | Lymphatische Leukämie n=153 n'=105 | Myeloische Leukämie n=151 n'=122 |
|---|---|---|---|
| 0- 50 T | 56 % | 23 % | 17 % |
| 50-100 T | 27 % | 25 % | 17 % |
| 100-150 T | 6 % | 26 % | 19 % |
| 150-200 T | 6 % | 12 % | 10 % |
| 200-250 T | 2 % | 6 % | 9 % |
| 250-300 T | 1 % | 5 % | 5 % |
| 300-350 T | 1 % | | 4 % |
| 350-400 T | 1 % | 2 % | 4 % |
| 400-450 T | | | 3 % |
| 450-500 T | | 1 % | 3 % |
| über 500 T | | | 9 % |

(Tabelle 6)

n bedeutet Zahl der erfaßten Fälle,
n' bedeutet Zahl der verwertbaren Fälle mit Plättchenzählung.

Während bei den unreifzelligen und den lymphatischen Leukosen nie mehr als 500 000 Thrombozyten in 1 $mm^3$ Blut enthalten waren und nur 5 % der unreifzelligen Leukosen und 14 % der chronischen Lymphadenosen mehr als 200 000 Thrombozyten hatten, waren unter den chronischen Myelosen ausgeprägte Trombozytosen zur Zeit der Klinikaufnahme häufig: 37 % wiesen Thrombozyten-Werte über 200 000, 9 % über 500 000 auf. Bei der unreifzelligen Leukämie dagegen waren die Thrombozyten in den Anfangsstadien häufig vermindert: Bei 56 % der Fälle lagen die Werte unter 50 000; dem stehen 23 % bei der chronischen Lymphadenose und

17 % bei der chronischen Myelose gegenüber.

2. Hämorrhagische Diathese (eigene Ergebnisse)

| | Unreifzellige Leukämie n = 150 | Lymphatische Leukämie n = 153 | Myeloische Leukämie n = 151 |
|---|---|---|---|
| Schwache Schleimhautblutung | 16 % | 14 % | 13 % |
| Starke Schleimhautblutung | 31 % | 6 % | 13 % |
| Hautblutung | 26 % | 5 % | 9 % |
| Organblutung | 22 % | 1 % | 2 % |

(Tabelle 7)

Eine Blutungsbereitschaft trat bei der unreifzelligen Leukämie in 95 %, bei der myeloischen in 37 % und bei der lymphatischen in 26 % der Fälle auf. Diese Zahlen beziehen sich nicht nur auf den Aufnahmebefund, sondern auf den gesamten Verlauf. Um festzustellen, welches Ausmaß die hämorrhagische Diathese bei den verschiedenen Leukoseformen erreichte, unterschied ich 4 Stufen:

1. Schwache Schleimhautblutung,
2. Starke Schleimhautblutung,
3. Hautblutung und
4. Organblutung.

Eine schwache Schleimhautblutung trat bei allen drei Formen fast gleich oft auf - durchschnittlich bei 15 % der Fälle.

Starke Schleimhautblutung, Hautblutung und Organblutung waren jedoch bei der unreifzelligen Leukose weitaus häufiger als bei den chronischen Formen.

3. Thrombozyten und Hämorrhagische Diathese
Literatur und Diskussion

Meine Ergebnisse über die hämorrhagische Diathese und die genannten Thrombozytenzahlen kann ich nicht unbedingt in

Beziehung zueinander setzen, da sich meine Angaben über die hämorrhagische Diathese auf den ganzen Verlauf, die Thrombozytenwerte aber nur auf die Zeit der Klinikaufnahme beziehen.

Trotzdem ist auffallend, daß bei der unreifzelligen Leukämie auf der einen Seite eine Thrombozytopenie- auf der anderen Seite eine ausgeprägte hämorrhagische Diathese besteht. Die Thrombozytopenie entsteht durch die myeloblastische Entartung des Knochenmarks, die zu einer Verdrängung der Magakariozyten führt. Die häufig gleichzeitig auftretende Schädigung von Erythro-, Leuko- und Thrombopoese wird aus der Tatsache deutlich, daß bei der unreifzelligen Leukämie mit subleukämischem Verlauf die Thrombozyten durchschnittlich stärker vermindert sind als bei Leukosen mit hohen Leukozytenzahlen. So waren unter meinen 130 verwertbaren Leukosen mit Plättchenzählung bei 23 % gleichzeitig weniger als 50 000 Thrombozyten, 2,5 Millionen Erythrozyten und 10 000 Leukozyten in 1 $mm^3$ Blut.

Während unter den unreifzelligen Leukosen 89 % pathologisch erniedrigte Thrombozytenwerte (weniger als 150 000) aufwiesen, hatten 23 % aller Myelosen mehr als 300 000 Thrombozyten. Starke hämorrhagische Erscheinungen sind bei der chronischen Myelose selten. Starke Schleimhautblutung, Hautblutung und Organblutung kamen bei dieser Leukoseart nur bei 24 % - bei der unreifzelligen Leukose dagegen bei 79 % aller Fälle vor. Die Blutungen werden gerade bei der chronischen Myelose oft nicht durch ein quantitatives, sondern qualitatives Defizit der Thrombozyten verursacht: Häufig tritt bei normalen oder erhöhten Thrombozytenwerten eine Blutungsbereitschaft auf.

Gross und Proll sprechen in solchen Fällen mit gestörter Thrombozytenfunktion von Dysthrombozytosen. - Außerdem kann das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese auch an einer Störung plasmatischer Gerinnungsfaktoren oder an vasculären Störungen liegen. Unter den chronischen

Lymphadenosen kommen - im Gegensatz zu den chronischen Myelosen - nur bei 3 % übernormal hohe Werte vor; dagegen haben 74% - als Folge einer lymphatischen Markinfiltration - weniger als 150 000 Thrombozyten. Starke hämorrhagische Erscheinungen sind bei dieser Leukoseart trotzdem selten: Nur 12 % litten unter starken Schleimhaut-, Haut- oder Organblutungen. Meist treten diese Blutungen erst in fortgeschrittenen Fällen auf und gelten prognostisch als schlechtes Zeichen.

## B. Knochenmark

Um einen Überblick über den zellulären Aufbau des Knochenmarks bei den drei Leukose-Arten zu erhalten, stellte ich folgende Zahlen aus dem Myelogramm nach Bock zusammen:

1. Die Gesamtzellzahl
2. Das Verhältnis rote:weiße Elemente (R/W)
3. Die Erythropoetische Reifungszahl
4. Das Verhältnis granulozytopoetische Zellen/Gesamtweiße (G/W)
5. Die Granulozytopoetische Reifungszahl.

Im Verlauf der Untersuchung stellte sich aber heraus, daß der Streubereich bei allen fünf Zahlen außerordentlich groß war; die äußersten Extremwerte wurden in der Tabelle aufgezeichnet. Diese großen Differenzen sind zum Teil methodisch bedingt: So können sehr niedere Zellzahlen durch eine starke Verdünnung des Markausstriches mit peripherem Blut zu Stande kommen.

Die scheinbar starken Differenzen zwischen den maximalen und minimalen Zahlen im Verhältnis R/W finden in der Biologie der Leukosen eine Erklärung: Manche Fälle kommen schon mit sehr starker (leukämischer) Verdrängung der normalen Zellbildung, somit auch der Erythropoese, zur Aufnahme. In anderen liegt ein erythrämischer oder erythroleukämischer Beginn mit zum Teil sehr stark erhöhten, mehr oder minder pathologischen, roten Elementen vor. Dies wirkt sich naturgemäß auch auf die Mittelwerte aus.

Bei der Berechnung der Durchschnittswerte wurden zwar äußerste Extremwerte weggelassen, die übrig gebliebenen "mittleren" Werte lagen jedoch noch immer in einem sehr weiten Bereich. Aus diesem Grund müssen meine Resultate mit einiger Skepsis beurteilt werden.

## 1. Eigene Ergebnisse

I. Unreifzellige Leukose n = 150; n' = 64
II. Chronische Myelose n = 151; n' = 56
III. Chronische Lymphadenose n = 153; n' = 44.

| | | Ges. Zellz. | Erythrop. Reif.Z. | Granulop. Reif.Z. | G / W | R / W |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Normalwerte | 100T - 200T | 145 ± 30 | 245 ± 30 | 80/100 - 100/100 | 20/100 - 30/100 |
| | Durchschnittswerte | 259 | 188 | 461 | 83/100 | 27/100 |
| I. | Maximum | 982 | 591 | 598 | 100/100 | 267/100 |
| | Minimum | 9 | 3 | 198 | 6/100 | 1/100 |
| | Durchschnittswerte | 435 | 170 | 299 | 91/100 | 7/100 |
| II. | Maximum | 6900 | 1430 | 2385 | 99/100 | 178/100 |
| | Minimum | 70 | 7 | 153 | 8/100 | 0/100 |
| | Durchschnittswerte | 186 | 171 | 215 | 28/100 | 13/100 |
| III. | Maximum | 775 | 272 | 288 | 415/100 | 106/100 |
| | Minimum | 15 | 83 | 63 | 3/100 | 1/100 |

(Tabelle 8)

n bedeutet Zahl der erfaßten Fälle,
n' bedeutet Zahl der verwertbaren Fälle.

Die durchschnittliche Gesamtzellzahl liegt bei den chronischen Lymphadenosen im normalen Bereich, bei den unreifzelligen Leukosen ist sie um 50, bei den chronischen Myelosen um 250 erhöht.

Das durchschnittliche Verhältnis der Zahl der roten zu derjenigen der weißen Zellen liegt bei der unreifzelligen Leukose im Normalbereich, bei der chronischen Lymphadenose wird er um 7 und bei der chronischen Myelose um 13 unterschritten (siehe auch die einleitende Bemerkung).

Die durchschnittliche erythropoetische Reifungszahl ist bei den beiden chronischen Formen im oberen Normalbereich, bei der unreifzelligen Leukose wird er um 13 überschritten.

Das durchschnittliche Verhältnis der Zellenzahl der Granulopoese zu derjenigen der Gesamt-Weißen liegt bei der unreifzelligen und der chronisch myeloischen Leukose im Normalbereich - bei der chronischen Lymphadenose ganz beträchtlich darunter.

Die durchschnittliche granulozytopoetische Reifungszahl liegt bei der chronischen Lymphadenose an der unteren Grenze des Normalbereichs, bei der chronischen Myelose wird er um 24, bei der unreifzelligen Leukose um 186 überschritten.

## 2. Literatur und Diskussion

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, daß die durchschnittliche Gesamtzellzahl bei der myeloischen Leukämie am größten ist. Hierin stimmen meine Ergebnisse mit F. Kienle und K. Rohr überein, die beide den Zellreichtum des Marks bei der chronischen Myelose betonen.

Den von Bock eingeführten Reifungszahlen liegt das Prinzip zu Grunde, daß die jüngsten Zellen mit der höchsten Zahl multipliziert werden. So geht man zur Berechnung der erythropoetischen Reifungszahl von 100 roten Vorstufen aus und multipliziert die Proerythroblasten mit 6; unter

den Erythroblasten werden die jungen Formen mit lockerem Kern mit 5, die gewöhnlichen mit 4 und die alten mit pyknotischem Kern mit 2 multipliziert. Bei den jungen hämoglobinhaltigen Normoblasten heißt der Faktor 3, bei den gewöhnlichen 1 und bei den alten 1/2. Die Addition der Produkte ergibt dann die erythropoetische Reifungszahl.

Die granulozytopoetische Reifungszahl wird aus 100 Zellen der granulopoetischen Klasse errechnet; der Anteil an Myeloblasten wird mit 6, an Promyelozyten mit 5, an Myelozyten mit 4, an Jungendlichen mit 3, an Stabkernigen mit 2, an Segmentkernigen mit 1 und an Übersegmentkernigen mit 1/2 multipliziert. Das Ganze addiert ergibt die granulozytopoetische Reifungszahl.

Bei der unreifzelligen Leukämie tritt eine erhöhte durchschnittliche erythropoetische - und eine noch wesentlich höhere durchschnittliche granulozytopoetische Reifungszahl auf. Die hohe granulopoetische Reifungszahl erklärt sich durch den Anteil der Paraleukoblasten bei gleichzeitigem "Hiatus leucaemicus" nach O. Naegeli.

Bei der chronischen Lymphadenose kommt die Zurückdrängung des myeloischen Parenchyms durch die lymphatische Markinfiltration in dem Zahlenverhältnis der Zellen der Granulopoese zu den Gesamt-Weißen (G/W) zum Ausdruck: Dieses ist bei der Lymphadenose 3 x kleiner als bei den beiden anderen Formen.

Das Verhältnis der roten Zellen zu den weißen (R/W) liegt dagegen bei der chronischen Myelose weiter unter der unteren Normgrenze als bei der chronischen Lymphadenose.

Auffallend ist, daß bei der unreifzelligen Leukose G/W und R/W im normalen Bereich liegen - bei dieser Leukoseart ist also nicht so sehr das zahlenmäßige Verhältnis der Zellen untereinander gestört, vielmehr treten zusätzlich Tumorzellen (Paraleukoblasten) auf.

3. Diagnostische Bedeutung des Sternalpunktats

Bei der chronischen Myelose sind die Knochenmarksveränderungen in den Anfangsstadien durchaus nicht charakteristisch: Alle Zellformen der Granulopoese sind im Markausstrich vorhanden; man stellt nur eine Linksverschiebung fest; vor allem die Myelozyten sind vermehrt. Eine Zunahme an Myeloblasten ist in den Anfangsstadien seltener festzustellen - erst später sind sie vermehrt und bedeuten dann eine schlechte Prognose. Nach Schilling soll eine Diagnose aus dem Sternalpunktat erst dann mit Sicherheit zu stellen sein, wenn die jungen Promyelozyten und Myeloblasten um über 20 - 60 % zugenommen haben.

Eine Zunahme der granuloerythroblastischen Relation wird durch die Zurückdrängung der Erythropoese begünstigt. Nach Rohr liegt der Erythroblastenprozentsatz meist unter 10 % - die unreifen Formen überwiegen dabei häufig. Die Zahl der Megakariozyten kann in den Anfangsstadien vermindert - manchmal aber auch deutlich erhöht sein.

Die Diagnose einer chronischen Myelose wird in den meisten Fällen besser an Hand des Blutbildes gestellt werden können, denn hier fällt das Auftreten von Myelozyten und Myeloblasten - also von Zellen, die sonst gar nicht im Blut vorkommen - viel deutlicher auf, als deren Vermehrung im Knochenmark. Myeloisch-leukämische Veränderungen des Blutbildes können aber auch durch myeloisch-leukämoide Reaktionen bei Karzinomen oder infektiös-septische Prozesse hervorgerufen werden; in solchen Fällen dient das Sternalpunktat dann nicht nur zur Bestätigung der Diagnose, sondern hat eine wichtige differentialdiagnostische Bedeutung.

Auch eine unreifzellige Leukämie ist häufig aus dem peripheren Blutbild zu diagnostizieren, v.a. wenn der sogenannte Hiatus leucaemicus ausgeprägt ist, d.h., wenn zwischen den unreifen leukämischen Zellen und den normalen Blutzellen keine Übergangsformen vorkommen. Es gibt jedoch auch aleukämisch verlaufende Formen, die auf das Mark be-

schränkt sind; obwohl das Knochenmark stark infiltriert ist, fehlen unreife Zellen im Blut. Andererseits kann es schwierig sein, eine Agranulocytose oder Pancytopenie gegen die leukopenische Form einer unreifzelligen Leukämie abzugrenzen. In solchen Fällen ist eine Sternalpunktion u.U. wichtig für die richtige Diagnose. In typischen Fällen dominieren im Markausstrich dichte Haufen von Promyelozyten, Makro- und Mikroblasten uniformen Charakters über einen kleinen Rest normaler Zellformen.

Am wertvollsten ist die Sternalpunktion dann, wenn es sich darum handelt, eine chronische lymphatische Leukämie zu erkennen. Auch in den Anfangsstadien, oder bei subleukämisch verlaufenden Formen, - wenn also die Lymphozyten im peripheren Blut nicht oder nur wenig vermehrt sind - kann die Diagnose auf Grund eines Markausstriches gestellt werden. Denn normalerweise findet man im Knochenmark nur wenig Lymphozyten (nach Harwerth, Schmitt und Obrecht 5 - 15 % ) . Bei einer Lymphadenose ist das Mark dagegen dicht mit Lymphozyten durchsetzt; die granulopoetischen und erythropoetischen Vorstufen werden von ihnen zurückgedrängt. Klima berichtet von einem Lymphozytenanteil zwischen 50% und 90%, während Rohr einschränkt, daß er gerade bei subleukämischen und initialen Formen oft auch nur 30 - 40 % betragen kann. Neben vereinzelten Fällen mit ausschließlicher Lokalisation im Knochenmark treten jedoch manchmal auch solche Fälle auf, bei denen das Sternalpunktat keine Besonderheiten aufweist. Denn die lymphatische Leukämie ist eine Erkrankung des lymphatischen Systems, so daß also das Knochenmark nicht notwendig in jedem Fall beteiligt sein muß. Solche negativen Knochenmarksbefunde sind jedoch selten; meistens sind die Lymphozyten deutlich vermehrt. Ein Dominieren der Lymphoblasten - Klima berichtet von Lymphoblastenanteilen bis zu 75 % - bedeutet eine raschere Verlaufsform.

## C. Elektrophorese

Die Veränderungen im Serumeiweißbild zur Zeit der Klinikaufnahme überprüfte ich nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Verhältnis des Serumeiweißes (g %) zur Gamma-Globulin-Fraktion (rel. %).

2. Verhältnis des Serumeiweißes zur Summe der Globulin-Fraktionen $Alpha_1$ + $Alpha_2$ (rel. %).

In Marburg und Tübingen wurden insgesamt drei verschiedene Methoden elektrophoretischer Trennung angewandt; deren folgende verschiedene Normalbereiche habe ich auch in meinen Korrelationstafeln entsprechend gekennzeichnet.

| | $Alpha_1$ rel.% | $Alpha_2$ rel.% | Gamma rel.% | Serumeiweiß |
|---|---|---|---|---|
| Tübingen: Methode nach Grassmann. Färbung mit Phenolblau; vertikale Kammer | 4,6-6,2 | 7,2-10 | 16,4-19,6 | 6,2-7,0 |
| Tübingen: Methode nach Durum | 5,5-7,5 | 8,6-12,2 | 16,5-20,1 | 6,2-7,0 |
| Marburg: Methode nach Grassmann und Hannik. Färbung mit Amidoschwarz. Horizontale Kammer | 2,5-5,0 | 5 - 8 | 14 - 20 | 7,0-8,5 |

### 1. Eigene Ergebnisse

Unter 85 unreifzelligen Leukosen lag das Serumeiweiß in der Mehrzahl der Fälle (59 %) im Normalbereich; in 38 % war es erniedrigt, erhöht nur in 3 %. Dagegen war die Gamma-Globulin-Fraktion in 63 % erhöht und in 22 % normal. Ein vermindertes Gamma zeigten 15 %, aber nur bei 7 % ist ein echter Mangel an Gamma-Globulinen anzunehmen, denn nur bei 6 Patienten war zugleich das Gesamteiweiß absolut und die Gamma-Fraktion relativ erniedrigt. Bei diesen Fällen habe ich den relativen Anteil der Gamma-Globuline an dem jeweiligen Gesamteiweiß auf den absoluten Gehalt an Gamma-Globulinen umgerechnet:

| Ges.Eiw. g % | Gamma-Globuline rel. % | Gamma-Globuline g % | |
|---|---|---|---|
| 5 | 8 | 4 | Methode |
| 6 | 12,4 | 7,4 | nach |
| 6 | 14,5 | 8,7 | Grassmann |
| 6,2 | 16 | 9,9 | Methode nach Durum |
| 6,8 | 8,4 | 5,7 | Methode nach |
| 6,2 | 12,4 | 7,6 | Grassmann und Hannik |

(Der Normalbereich für den absoluten Gehalt an Gamma-Globulinen liegt nach der Methode von Grassmann zwischen 10,1 und 13,7, nach der Methode von Durum zwischen 10,2 und 14 und nach der Methode von Grassmann und Hannik zwischen 9,2 und 17. Übrige Normalbereiche s.o.).

Die Summe der Globulin-Fraktionen $Alpha_1$ und $Alpha_2$ lag bei 77 % über dem Normalbereich, und zwar waren bei 59 % beide Fraktionen und bei je 9 % nur $Alpha_1$ bzw. $Alpha_2$ erhöht. Normale Werte zeigten 21 %, erniedrigte 2 %.

Die chronischen Lymphadenosen zeigten häufig ein vermindertes Serumeiweiß: 60 % von 81 Patienten hatte erniedrigte, 30 % normale und 10 % erhöhte Werte. Auch die Gamma-Globuline waren bei dieser Leukoseart häufig vermindert, nämlich bei 39 % - 11 % wiesen weniger als 10 rel. % Gamma auf. Für 24 %, bei denen gleichzeitig das Gesamteiweiß absolut und die Gamma-Fraktion relativ vermindert war, wurde wieder die absolute Gamma-Globulin-Menge errechnet:

| Ges.Eiweiß g % | Gamma-Globuline rel. % | Gamma-Globuline g % | |
|---|---|---|---|
| 3,4 | 5,8 | 1,8 | Methode |
| 5,9 | 8,2 | 4,8 | nach |
| 5,1 | 14,4 | 7,3 | Grassmann |
| 6,0 | 13,8 | 8,2 | |
| 6,0 | 15,5 | 9,3 | |
| 4,5 | 7 | 3,1 | Methode |
| 5,5 | 7 | 3,8 | nach |
| 6,0 | 7 | 4,2 | Durum |
| 5,6 | 8 | 4,4 | |
| 4,6 | 11 | 5,0 | |
| 5,9 | 9 | 5,3 | |
| 5,6 | 10 | 5,6 | |
| 5,2 | 11 | 5,7 | |
| 4,8 | 13 | 6,2 | |
| 6,0 | 11 | 6,6 | |
| 5,1 | 14 | 7,1 | |
| 6,1 | 8,8 | 5,3 | Methode nach |
| 5,5 | 12,0 | 6,6 | Grassmann und |
| 6,8 | 11,0 | 7,4 | Hannik |
| 6,9 | 12,8 | 8,8 | |

Einen normalen Gamma-Globulin-Gehalt zeigten 24 %, einen erhöhten 37 % der 81 Lymphadenosen. Der Anteil der $Alpha_1$- und $Alpha_2$-Globuline war bei 62 % erhöht, bei 30 % normal und bei 8 % erniedrigt.

Wie bei den chronischen Lymphadenosen, so war auch bei den chronischen Myelosen eine Verminderung des Serumeiweißes häufig: Bei 50 % von 63 Patienten lag es unter, bei 40 % im und bei 10 % über dem Normalbereich. Die Gamma-Globulin-Fraktion war hingegen oft erhöht (bei 53 %); 27 % zeigten normale und 20 % erniedrigte Werte. 9 % wiesen gleichzeitig eine Verminderung der Gamma-Globuline und des Gesamteiweißes auf:

| Gesamteiweiß g % | Gamma-Globuline rel. % | Gamma-Globuline g % | |
|---|---|---|---|
| 5,6 | 10,8 | 6,0 | Methode |
| 5,4 | 11,2 | 6,0 | nach |
| 6,0 | 11,8 | 7,0 | Grassmann |
| 6,0 | 15 | 9,0 | Methode |
| 6,0 | 16 | 9,6 | nach Durum |
| 6,8 | 12 | 8,1 | Methode nach Grassmann und Hannik |

Die Summe der $Alpha_1$ und $Alpha_2$ Globuline war bei 50 % erhöht, bei 43 % normal und bei 7 % erniedrigt.

2. Literatur und Diskussion

Bei Betrachtung dieser Ergebnisse muß zunächst daran gedacht werden, daß nicht nur durch die Grundkrankheit an sich, sondern auch, durch eine Komplikation oder Zweitkrankheit, Serumeiweißveränderungen verursacht werden können. Obwohl nur die Elektrophoresediagramme aus der Zeit der Klinikaufnahme ausgewertet wurden, können zum Beispiel Entzündungserscheinungen, die häufig schon früh auftreten, eine Erhöhung von $Alpha_1$ + $Alpha_2$ bewirken. Bei allen drei Leukoseformen ist eine $Alpha_1$ + $Alpha_2$-Zunahme häufig: Unter den unreifzelligen Leukosen zeigten 77 %, unter den Lymphadenosen 62 % und unter den Myelosen 50 % eine Erhöhung einer oder beider Fraktionen. Bei 59 % der unreifzelligen Leukosen waren beide Fraktionen, bei je 9 % nur $\alpha_1$ bzw. $\alpha_2$ erhöht. Hierzu beachte man, daß die Entzündungserscheinungen in ähnlicher Häufigkeitsverteilung auftreten: Bei den unreifzelligen Leukosen in 41 %, bei den Lymphadenosen in 19 % und bei den Myelosen in 9 % aller Fälle. Andererseits wird aber von Scheurlen gerade bei Krankheiten mit gesteigertem Eiweißumsatz auf das Vorkommen einer Alpha-Globulin-Zunahme hingewiesen.

Während in dieser Übersicht bei den chronischen Formen eine Verminderung des Serumeiweißes am häufigsten ist, be-

richten Wuhrmann und Wunderly über Fälle von myeloischer, vor allem aber lymphatischer Leukämie, deren Elektrophoresediagramme Ähnlichkeit mit denen bei Plasmocytemen hatten (Hyperproteinämie bis 15% und 17 % Gesamteiweiß). Gerhartz und Kessel untersuchten 84 Fälle unter Beachtung einer einheitlichen Therapie (TEM) und stellten insgesamt 230 Verlaufsuntersuchungen an. Nach ihnen liegt das Serumeiweiß bei den chronischen Formen im Normalbereich und sinkt erst praefinal ab. Bei der unreifzelligen Leukose stellten Gerhartz und Kessel eine leichte Verminderung des Gesamteiweißes fest - ich fand die meisten Fälle im Normalbereich.

Unter den chronischen Myelosen fand ich eine relative Vermehrung von $Alpha_1$ + $Alpha_2$ ebenso häufig, wie eine solche der Gamma-Globulin-Fraktion (in ungefähr 50% aller Fälle). Unter den unbehandelten Myelosen von Gerhartz und Kessel trat bei 20 - 30 % eine Zunahme der Gamma-Globuline auf - die Alpha-Globulin-Fraktion war bei ihnen nur vereinzelt vermehrt.

Über sehr unterschiedliche $Alpha_2$ und Gamma-Werte berichten Gerhartz und Kessel bei der unreifzelligen Leukose, wobei aber auch sie bei den meisten Patienten eine Erhöhung dieser Fraktionen fanden; nur in einzelnen Fällen stellten sie eine starke Verminderung der Gamma-Globuline fest, die mit einer beträchtlichen $Alpha_2$-Vermehrung verbunden war. In meiner Übersicht kommen 2 Fälle mit extremer Gamma-Verminderung vor (8 rel.% bzw. 4 g %o und 8,4 rel.% bzw. 5,7 g %o).

Die größten Abweichungen von der Norm finden sich bei der lymphatischen Leukämie: So ist bei dieser Leukoseform der niederste Serumeiweißwert 3,4 , der höchste 10,2 - bei der myeloischen Leukämie sind die Extremwerte 4,8 bzw. 9, bei der unreifzelligen Leukämie 5,0 bzw. 9,5.

In der Gamma-Globulin-Fraktion schwanken die Werte bei der lymphatischen Leukämie zwischen 5,8 und 52,5, bei der myeloischen Leukämie zwischen 10,8 und 33 und bei der unreifzelligen Leukämie zwischen 8,2 und 44. Auch Gerhartz und Kessel

weisen auf die große Streuung der Elektrophorese-Befunde bei der lymphatischen Leukämie- und vor allem auf die starken Schwankungen im Bereich der Gamma-Globulin-Fraktion - hin. Sie fanden sowohl Hyper- wie Hypo-Gamma-Globulinämien.
In meiner Übersicht haben fast so viele Patienten ein erhöhtes wie ein erniedrigtes Gamma.

Die Alpha-Globulin-Fraktion ist dagegen häufiger erhöht: Über die Hälfte aller Lymphadenosen zeigen eine Vermehrung von $Alpha_1$ + $Alpha_2$. In der Arbeit von Gerhartz und Kessel werden ausgeprägte Alpha-Hyperglobulinämien besonders im Endstadium der Lymphadenosen diskutiert.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß unter den Patienten dieser Übersicht, die chronischen Formen vor allem ein vermindertes, die unreifzelligen Leukosen dagegen ein normales Serumeiweiß zeigten. $Alpha_1$ + $Alpha_2$ war bei allen drei Formen, Gamma dagegen nur bei den unreifzelligen und myeloischen Leukosen erhöht. Mit den Lymphadenosen war ebenso oft eine Zunahme, wie eine Verminderung der Gamma-Globulin-Fraktion verbunden.

In anderen Statistiken hatten die meisten chronischen Formen dagegen ein normales oder erhöhtes Serumeiweiß- die unreifzelligen Leukosen dagegen ein vermindertes. Die Alpha-Globulin-Fraktion war bei den Myelosen nur vereinzelt, bei den Lymphadenosen - vor allem im Endstadium - erhöht.

## D. Blutsenkungsgeschwindigkeit

### 1. Eigene Ergebnisse:

| Einstundenwert (Methodik Westergren) | Unreifzellige Leukämie n = 150 | Lymphatische Leukämie n = 153 | Myeloische Leukämie n = 151 |
|---|---|---|---|
| 0 - 10 | 3 % | 47 % | 27 % |
| 10 - 25 | 10 % | 25 % | 27 % |
| 25 - 50 | 21 % | 13 % | 30 % |
| 50 - 100 | 29 % | 10 % | 10 % |
| über 100 | 37 % | 5 % | 6 % |

(Tabelle 9)

Die geringste Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigten die chronischen Lymphadenosen: 47 % hatten Einstundenwerte unter 10, 15 % über 50 und nur 5 % über 100. Dagegen waren unter den unreifzelligen Leukosen 37 % mit Einstundenwerten über 100; bei 66 % lagen die Werte über 50 und nur bei 3 % unter 10. Während also bei der lymphatischen Leukämie die Zahl der Fälle praktisch linear mit den Einstundenwerten abnimmt, nimmt sie bei der unreifzelligen Leukämie zu.
Bei den chronischen Myelosen herrschten mittlere Werte vor: 3/4 der Fälle hatten Werte zwischen 0 und 50, ein Viertel lag unter 10 und nur 6 % hatten höhere Werte als 100.

### 2. Literatur und Diskussion

In Übereinstimmung mit meinen Ergebnissen fanden Gerhartz und Kessel die Senkungsreaktion bei den meisten chronischen Lymphadenosen kaum beschleunigt; eine mittelhohe bis starke Beschleunigung kann bei starker Organbeteiligung und Generalisation auftreten. Eine sehr starke Erhöhung wiesen bei ihnen die unreifzelligen Leukosen - besonders final - auf. Die im Durchschnitt mäßig erhöhte

Blutsenkungsgeschwindigkeit bei den chronischen Myelosen wird weniger von Leber-, Milzschwellung und Leukozytenzahl als vielmehr von der Zellunreife beeinflußt: Beim Auftreten eines Paramyeloblastenschubes werden sehr hohe Einstundenwerte erreicht.

## E. Drüsengröße, Milzgröße und Lebergröße

### 1. Drüsengröße (eigene Ergebnisse)

| | Unreifzellige Leukämie n = 150 | Lymphatische Leukämie n = 153 | Myeloische Leukämie n = 151 |
|---|---|---|---|
| Lokalisierte Drüsenvergrößerung bis Pflaumengröße | 18 % | 10 % | 14 % |
| Lokalisierte Drüsenvergrößerung über Pflaumengröße | 2 % | 4 % | 2 % |
| Generalisierte Drüsenvergrößerung, einzelne Drüsen bis Pflaumengr. | 29 % | 51 % | 22 % |
| Generalisierte Drüsenvergrößerung, verbackene Drüsenpakete! | 5 % | 24 % | 4 % |

(Tabelle 10)

Während bei den myeloischen und den unreifzelligen Leukosen nur in etwa der Hälfte der Fälle Lymphdrüsenschwellungen vorkamen, zeigten 89 % der Lymphadenosen vergrößerte Drüsen! Solche Lymphdrüsenschwellungen kamen bei den Lymphadenosen nicht nur häufiger vor, sondern waren auch wesentlich ausgeprägter als bei den beiden anderen Formen: Unter den Fällen mit vergrößerten Drüsen hatte 1/3 der Myelosen und 1/3 der unreifzelligen Leukosen - jedoch nur 1/9 der Lymphadenosen, eine ganz geringe - bis pflaumengroße - lokalisierte Lymphdrüsenvergrößerung. Generalisierte Drüsenschwellungen, bei denen die einzelnen Drüsen höchstens pflaumengroß waren, zeigten dagegen die Hälfte aller Lymphadenosen - unter den Myelosen und unreifzelligen

Leukosen nur je ein Viertel.
Generalisierte Drüsenschwellungen mit großen verbackenen Drüsenpaketen hatten unter den unreifzelligen Leukosen nur 5, unter den Myelosen nur 4, unter den Lymphadenosen jedoch 25 % aller Fälle!

2. Milzgröße (eigene Ergebnisse)

| | Unreifzellige Leukämie n = 150 | Lymphatische Leukämie n = 153 | Myeloische Leukämie n = 151 |
|---|---|---|---|
| 1 QF | 27 % | 15 % | 11 % |
| 2 QF | 19 % | 14 % | 9 % |
| 3 QF | 7 % | 18 % | 14 % |
| 4 QF | 12 % | 24 % | 35 % |
| ins kl. Becken ragend | 4 % | 11 % | 23 % |
| nicht vergrößert | 31 % | 18 % | 8 % |

(Tabelle 11)

Bei den unreifzelligen Leukosen tritt eine vergrößerte Milz am seltensten auf: Hier war sie bei 31 % nicht tastbar vergrößert, dagegen unter den Lymphadenosen nur bei 18 % und unter den Myelosen sogar nur bei 8 %. Tritt bei der unreifzelligen Leukämie ein Milztumor auf, so ist er weicher als bei den chronischen Formen und meistens klein; bei über einem Viertel der unreifzelligen Leukosen überragte die Milz den Rippenbogen um einen Querfinger; bei der lymphatischen und myeloischen Leukämie waren die Fälle mit einer kleinen Milz seltener - vor allem bei der chronischen Myelose war ein sehr großer Milztumor häufig: In 35 % der Fälle überragte er den Rippenbogen um 4 Querfinger, in 22 % reichte er bis ins kleine Becken - und von diesen 22 % überschritten 10 % die Mittellinie! Bei der unreifzelligen Leukämie ragten dagegen nur 4 %, bei der lymphatischen nur 11 % ins kleine Becken. Die

Mittellinie überschritten bei beiden Formen nur 2 %.

3. Lebergröße (eigene Ergebnisse)

| | Unreifzellige Leukämie n = 150 | Lymphatische Leukämie n = 153 | Myeloische Leukämie n = 151 |
|---|---|---|---|
| 1 QF | 22 % | 19 % | 14 % |
| 2 QF | 35 % | 25 % | 34 % |
| 3 QF | 13 % | 23 % | 20 % |
| 4 QF und mehr | 9 % | 18 % | 23 % |
| nicht vergrößert | 21 % | 15 % | 10 % |

(Tabelle 12)

Eine vergrößerte Leber kommt am häufigsten bei den beiden chronischen Formen vor: Unter den Lymphadenosen trat sie bei 85%, unter den Myelosen bei 90 % auf. Bei ungefähr der Hälfte dieser Fälle überragte sie den Rippenbogen um mehr als einen oder zwei Querfinger. Unter den unreifzelligen Leukosen zeigten nur 79 % eine vergrößerte Leber, und bei weniger als einem Drittel dieser Fälle war sie um mehr als einen oder zwei Querfinger vergrößert.

Ihr größtes Ausmaß erreicht die Leber bei der myeloischen Leukämie:
Bei 23 % war sie um vier Querfinger oder mehr vergrößert.

4. Drüsengröße, Milzgröße und Lebergröße
Literatur und Diskussion

Lymphdrüsenschwellungen sind bei der chronischen Lymphadenose am häufigsten. Im Vergleich mit anderen Statistiken fand ich für diese Leukoseart bei Harwerth, Schmitt und Obrecht ähnliche Ergebnisse:
80 % ihrer 160 Patienten zeigten Lymphdrüsenschwellungen; bei 60 % waren sie generalisiert, bei 17 % lokalisiert. Unter den Patienten dieser Übersicht hatten 89 % vergrößer-

te Lymphknoten, 75 % davon wiesen generalisierte, 14 % lokalisierte Schwellungen auf. Vergrößerte Lymphdrüsen treten am häufigsten am Hals, dann in den Achselhöhlen und Leistenbeugen auf. In späteren Stadien sind fast alle Lymphknoten betroffen, einschließlich der mediastinalen und intraabdominalen. Sie zeigen eine symmetrische Lokalisation und sind bei der Palpation schmerzlos. Leukämisch infiltrierte Tränen- und Speicheldrüsen können jedoch zu einer äußerst schmerzhaften Schwellung dieser Organe führen (Mikuliczscher Symptomenkomplex).

Splenomegalie und Lebervergrößerung sind häufig miteinander verknüpft und am ausgeprägtesten bei der chronischen Myelose. Nach Storti und Mauri ist die Diagnose einer chronischen Myelose ohne Milzvergrößerung zweifelhaft. -
Bei stark vergrößerter Milz werden häufig Milzinfarkte, Milzblutungen und Perisplenitis beobachtet. Die dabei auftretenden Schmerzen können mitunter sehr stark sein; so beschreibt Naegeli einen Fall, der mit der Diagnose Perforationsperitonitis in die Klinik kam.
Die Größenzunahme der Leber wird nach Bock und Mitarbeiter durch leukämische Infiltrierung der Leber verursacht.

## VI. Komplikationen

### 1. Eigene Ergebnisse

a) Häufigkeit der Komplikationen bei 2 % aller Fälle oder mehr

| Unreifzellige Leukosen n = 150 | | Lymphatische Leukosen n = 153 | | Myeloische Leukosen n = 151 | |
|---|---|---|---|---|---|
| Hämorrhagische Diathese | 95% | Hämorrhagische Diathese | 26% | Hämorrhagische Diathese | 37% |
| Pathologische Leberfunktionsprüfungen | 78% | Hautveränderungen (dav. 6% Furunkulosen) | 26% | Pathologische Leberfunktionsprüfungen | 33% |
| Entzündliche Prozesse | 41% | Pathologische Leberfunktionsprüfungen | 23% | Pneumonien (in 12% trat eine Pneumonie erst final auf, in 8% nicht final) | 20% |
| Pneumonien (in 22% trat eine Pneumonie erst final auf, in 12% nicht final) | 34% | Pneumonien (in 14% trat eine Pneumonie erst final auf, in 8% nicht final) | 22% | Akute und subakute Schübe | 19% |
| Hautveränderungen (dav. 10% Furunkel) | 18% | Entzündliche Prozesse | 19% | Entzündliche Prozesse | 9% |
| Neurologische Ausfälle | 16% | Neurologische Ausfälle | 6% | Hautveränderungen | 9% |
| Soor | 11% | Thrombosen und Lungenembolien | 3% | Neurologische Ausfälle | 7% |
| | | | | Thrombosen und Lungenembolien | 4% |
| Thrombosen und Lungenembolien | 7% | Granulocytopenie | 2% | Granulocytopenie | 3% |
| Granulocytopenie | 3% | Herpes zoster | 2% | | |

(Tabelle 13)

b) Häufigkeit der Komplikationen bei weniger als 2 %

| Unreifzellige Leukosen | | Lymphatische Leukosen | | Myeloische Leukosen | |
|---|---|---|---|---|---|
| Herpes zoster | 2/150 | Soor | 2/153 | Soor | 2/151 |
| Teerstühle | 2/150 | Teerstühle | 1/153 | Schüttelfrost nach Bluttransfusion | 2/151 |
| Perisplenitis (Milzinfarkt) | 1/150 | Perisplenitis (Milzinfarkt) | 1/153 | Teerstühle | 1/151 |
| Histaminrefraktäre Achylie | 1/150 | Histaminrefraktäre Achylie | 1/153 | Histaminrefraktäre Achylie | 1/151 |
| Otitis | 1/150 | | | Haarausfall | 1/151 |
| Leukämische Infiltrate im Knochen | 1/150 | | | Salmonelleninfekt | 1/151 |
| Leukämische Infiltrate in der Muskulatur | 1/150 | | | | |
| Leukämische Infiltrate in der Trachea | 1/150 | | | | |
| Psychotischer Zustand nach Prednisolon | 1/150 | | | | |
| Osteoporose der Lendenwirbelsäule | 1/150 | | | | |

In dieser Zusammenstellung wurden die Komplikationen, die in Zusammenhang mit der Grundkrankheit stehen, und die Zweitkrankheiten, die unabhängig von ihr auftreten, getrennt.

Auf die hämorrhagische Diathese, die schon besprochen wurde, folgen als zweithäufigste Komplikation Leberfunktionsstörungen; unter den unreifzelligen Leukosen traten sie bei 78 % aller Fälle auf, unter den Myelosen bei 33 % und unter den Lymphadenosen bei 23 %. Pneumonien kamen ebenfalls bevorzugt bei den unreifzelligen Leukosen vor, während Hautveränderungen sehr ausgedehnt und häufig bei den Lymphadenosen auftraten. 26 % aller Fälle litten unter Pruritus, Urticaria, Ek-

zem, Furunkulose und Pyodermien. Unter den unreifzelligen Leukosen sah man unter 18 % mit Hauterscheinungen auffallend häufig Furunkulosen (10%). Bakteriell entzündliche Erscheinungen, als ein Zeichen der insuffizienten Granulocytopoese, zeigten unter den Lymphadenosen 19 %, unter den Myelosen 9 % aller Fälle. Unter den unreifzelligen Leukosen überwogen sie mit 41 % - von diesen litten 11 % an Angina. Neurologische Ausfälle traten bei der unreifzelligen Leukämie weitaus häufiger auf als bei den beiden anderen Formen; gleichermaßen war das Vorkommen von Soor verteilt: 11 % aller unreifzelligen Leukosen litten an Soor, von diesen hatten 1 % Steroide, 2 % Antibiotika, 8 % Steroide als auch Antibiotika bekommen. Dagegen wurde bei nur 2 Patienten mit chronischer Myelose (einer erhielt Steroide und Antibiotika, der andere nur Antibiotika) und bei 2 mit chronischer Lymphadenose (beide erhielten Antibiotika) Soor festgestellt.

## 2. Literatur und Diskussion

Bei meiner Aufstellung wurden die Autopsie-Befunde mitbewertet; das wirkt sich vor allem auf die Zahl der an Pneumonie erkrankten Fälle aus, denn häufig zeigte sich bei Patienten postmortal eine Pneumonie, die erst im Endstadium aufgetreten war und klinisch keine Symptome mehr gezeigt hatte. Daneben gibt es aber auch oft Pneumonien, die Zeit haben, sich voll zu entwickeln. Heilmeyer weist auf die besondere Disposition des Leukämikers für Brochitiden und Bronchopneumonien hin; Gross, Wildhack und Steiner berichten, daß von 373 unreifzelligen Leukosen 11 %, von 249 chronischen Myelosen 6 % und von 255 chronischen Lymphadenosen 5 % an einer Pneumonie erkrankten.

Hauterscheinungen können als erstes Symptom einer Lymphadenose - aber auch erst später als Komplikation auftreten, wenn das Krankheitsbild bereits voll entwickelt ist. Die Häufigkeit schwankt bei den verschiedenen Autoren

zwischen 15 % und 46 % (Literatur siehe bei Harwerth, Obrecht und Schmitt, Handbuch der gesamten Hämatologie, S. 423).

Neben spezifischen Hauterscheinungen, die auf Infiltraten von leukämischen Zellen beruhen und selten schon in den Anfangsstadien auftreten, kommen zahlreich unspezifische Hautveränderungen vor: Ein initiales Symptom ist oft Pruritus, ferner kommen Ausschläge in Form von Bläschen, Pusteln, Papeln und Knötchen vor, Urticaria, Furunkulosen und Pyodermien sind häufig. Auch Pigmentstörungen der Haut können auftreten. Hautblutungen - in Form von Petechien oder großen Ekchymosen - kommen hauptsächlich in den fortgeschrittenen Fällen der Lymphadenose und auch häufig bei der unreifzelligen Leukose vor. Bei dieser Leukoseart zeigen Erwachsene wesentlich häufiger Hautveränderungen als Kinder: In einer Zusammenstellung von Gunz und Hough hatten von 97 Erwachsenen mit unreifzelligen Leukosen 13 %, von meinen 150 Erwachsenen 18 %, in einer Statistik von Brandberg von 112 Kindern dagegen nur 2,6 % Hauterscheinungen. In der Statistik von Gross, Wildhack und Steiner sind sowohl Erwachsene als auch Kinder erfaßt; unter 373 unreifzelligen Leukosen zeigten 6 % leukämische Hautveränderungen, 4 % Pyodermien, Abszesse und Phlegmonen. Bei den chronischen Myelosen tritt diese Komplikation seltener und vor allem erst in späteren Stadien auf. Nach Gates, sowie auch nach Goldhamer und Barney, bedeutet sie eine schlechte Prognose - Rolleston und Fox stellten dagegen fest, daß der Tod oft erst viele Monate nach den ersten Hauterscheinungen eintrat.

Auch Veränderungen im Nervensystem - Blutungen, leukämische Infiltrate im Gehirn, Rückenmark und in den peripheren Nerven - werden - ebenso wie die Pneumonien - häufig erst vom Pathologen festgestellt: Leidler und Russell fanden bei der Autopsie in 83 % von 67 Fällen neurologische Veränderungen - aber nur 35 % davon hatten klinisch Symptome gezeigt.

Sehr häufig sind intracerebrale Blutungen. Sie führen

zu schwersten Komplikationen wie Coma und Hemiplegie. Unter Leukämiekranken mit neurologischen Komplikationen ist nach Leidler und Russell bei etwa 30 % eine Hirnblutung die Todesursache. Leukämische Infiltrate im Gehirn sind seltener - jedoch können sie bei gewisser Größe einen Hirntumor vortäuschen.

Hirnnervenstörungen führen zu Trigeminusneuralgien, Störungen der Augenbewegungen und des Sehvermögens, zu Gehör- und Gleichgewichtsstörungen. Am häufigsten wird nach Diamond der Facialis betroffen. Bei Trigeminusneuralgien ist meistens das Ganglion Gasseri - bei gestörten Augenbewegungen sind die Nerven occulomotorius und abducens bevorzugt befallen.

Am Auge selbst können Infiltrate im retrobulbären Gewebe der Orbita einen Exophthalmus verursachen. Auch im Bereich der Augenlider, der Cornea, Iris oder Sklera können leukämische Infiltrate vorkommen und Schmerzen oder Sehstörungen bewirken. Weiterhin treten Sehstörungen bei Zerstörung des Glaskörpers durch Blutung oder durch leukämische Infiltrate am Sehnerven auf. Augenhintergrundsveränderungen kommen vor allem bei der unreifzelligen und myeloischen Leukämie und meist in fortgeschrittenen Krankheitsphasen vor: Sie sind durch Anämie, thrombozytopenische Blutungen, leukämische Infiltrate und Begleitsepsis bedingt.

Auch die Ohren können von leukämischen Veränderungen betroffen werden. Taubheit, Ohrensausen und Schwindel werden durch Infiltrate oder Blutungen im Bereich des Mittel- oder Innenohres verursacht. Heilmeyer und Begemann fanden bei fast 20 % ihrer Myelosen Gehörstörungen; Hirschfeld stellte bei 3-4 % seiner Fälle Taubheit fest. Lindt beschreibt einen Fall, bei dem die Leukämie erst nach Ohrensausen, Schwindel und späterer Ertaubung festgestellt wurde. Gliederschmerzen und Reflexstörungen können auf Infiltrate im Bereich der Rückenmarkshäute oder Spinalwurzeln zurückzuführen sein. Häufiger sind jedoch Drüsen-

pakete, die auf periphere Nerven drücken, die Ursache. Roemheld berichtet über doppelseitigen Ischias, der durch Wucherung des myeloischen Gewebes im Becken verursacht wurde.
Gelfand weist darauf hin, daß der Herpes zoster, der vor allem bei der lymphatischen Leukämie gehäuft auftritt, bei Patienten mit Leukämie häufiger vorkommt, als beim Gesunden. Die Zahlenangaben schwanken zwischen 2 und 20 % (Literatur siehe bei Harwerth, Schmitt und Obrecht, Handbuch der gesamten Haematologie, S. 425).

Der Herpes zoster stellt meist eine schwere Komplikation dar; es werden breite Hautsegmente eines Hirn- oder Spinalnervs befallen, manchmal tritt eine zusätzliche Nervenlähmung auf oder es kann zu einer Generalisation des Herpes zoster bzw. zu varizellenähnlichen Eruptionen kommen. Als Erklärung für das häufige Zusammentreffen von lymphatischer Leukämie und Herpes zoster nimmt man an, daß der Zostervirus im afferenten Schenkel des Reflexbogens besonders dann Laesionen erzeugen kann, wenn dieser von leukämischen Infiltraten oder Blutungen befallen ist.

## VII. Zweitkrankheiten

### 1. Eigene Ergebnisse

a) Zweitkrankheiten, die bei über 2 % der Fälle auftraten

| Unreifzellige Leukosen n = 150 | | Lymphatische Leukosen n = 153 | | Myeloische Leukosen n = 151 | |
|---|---|---|---|---|---|
| Diabetes (in 8% trat er nach Steroidbehandlung, in 1% spontan auf) | 9% | Herzerkrankungen | 6% | Herzerkrankungen | 9% |
| Tbc | 7% | Nierenerkrankungen | 5% | Tbc | 4% |
| Herzerkrankungen | 7% | Tbc | 4% | Hernien | 3% |
| Nierenerkrankungen | 2% | Hernien | 3% | Prostatahypertrophie | 2% |
| | | Prostatahypertrophie | 3% | | |
| | | Diabetes (nach Steroidbehandlg.) | 2% | | |

b) Zweitkrankheiten, die bei unter 2 % der Fälle auftraten

| | | |
|---|---|---|
| | | Diabetes nach Steroidbehandlg. |
| Karzinom ($^2/_{150}$) | Arteriosklerose | Arteriosklerose |
| Struma | Oedeme | Karzinom ($^2/_{151}$) |
| Cervixpolyp | Demenz | Oedeme |
| Mongoloider Idiot | Arthritis | Ascariasis |
| Ulceröse Colitis | Karzinom ($^1/_{153}$) | Spondylose |
| Asthma cardiale | Dauerausscheider von Diphterie-Bakt. | Struma |
| Gastritis | Hyperthyreose | Uterusprolaps |
| Ileus | Parkinson | Ulcus duodeni |
| Halslipom | Morbus Waldenström | Lues |
| Hydrocele testis | Hämosiderose | Asthma bronchiale |
| | Hypertonie | Arthritis |
| | | Lumbago |
| | | Vegetative Dystonie |

(Tabelle 14)

Zu den häufigsten Zweitkrankheiten bei Leukämie gehören Herzerkrankungen, Tuberkulose und Nierenerkrankungen. Diabetes trat vor allem nach Steroidbehandlung auf.

2. Literatur und Diskussion

Schwierig ist, zu entscheiden, ob die Tuberkulose den Komplikationen oder den Zweitkrankheiten zugeordnet werden soll. Zahlreiche Statistiken berichten, daß Leukämie und Tuberkulose häufig gemeinsam vorkommen. Während nach einer Mortalitätsstatistik von Baden-Württemberg unter 10 000 Todesfällen der Gesamtbevölkerung nur 0,4 Leukämiefälle sind, fand Begemann unter 1000 nachuntersuchten Lungen- TBC-Kranken 9 Patienten mit einer Leukämie. Auch unter Patienten mit Knochen- und Gelenkstuberkulose war die Leukämie häufiger als bei der übrigen Bevölkerung. Die Sepsis acutissima Landouzy wird heute kaum noch bei nicht Leukose-Kranken beobachtet (Gross). Begemann weist darauf hin, daß die häufigen Röntgenuntersuchungen bei TBC-Kranken eine Leukämie verursachen könnten; außerdem könnten die chronische Reizung des blutbildenden Gewebes durch den langdauernden Infekt und Medikamente eine Rolle spielen. Seine Statistik und seine Schlußfolgerungen werden von Neumann entschieden bestritten. Matisseck sieht den Grund für das häufige Zusammentreffen von TBC und Leukämie in der herabgesetzten Widerstandskraft des Leukämikers. - Begemann nimmt auch an, daß sich Tuberkulose und Leukämie gegenseitig ungünstig beeinflussen: Während die durchschnittliche Lebenserwartung einer chronischen Myelose 3 Jahre beträgt, lebte ein Patient mit chronischer Myelose und Lungentbc. nach den Ergebnissen von Begemann im Durchschnitt 8,6 Monate.

Auch Herzerkrankungen können mit der Grundkrankheit zusammenhängen: Wie wir oben sahen, hat der Leukämiekranke oft eine ausgeprägte Anämie; diese kann zu einer Degeneration des Myocards führen. Außerdem ist das Myocard häufig mit leukämischen Zellen infiltriert: Kirschbaum und Preuss fanden solche Infiltrate bei 34 % ihrer 123 dar-

aufhin untersuchten Fälle. Unter den genannten 34 % gab es jedoch zahlreiche Patienten, bei denen gar keine Störung der Herzaktion festgestellt wurde, so daß in meinen Zahlenangaben über die Herzerkrankungen viele leukämische Infiltrate nicht miterfaßt werden konnten.

Ebenso kommen in der Niere bei normaler Nierenfunktion interstitielle Infiltrate vor (Gilbert, Rice und Lechaux). Nierensteine sind die Folge einer erhöhten Harnausscheidung (0,8-1,2 gr pro die, bei einer Norm von 0,3-0,6 gr pro die), die durch den vermehrten Leukozytenumsatz bewirkt wird (Heilmeyer).

An einem Karzinom erkrankten in meinem Krankengut 2,01 % der Myelosen, 1,34 % der Lymphadenosen und 1,34 % der unreifzelligen Leukosen. Darin stimmt meine Übersicht nicht überein mit anderen Statistiken, die ein gehäuftes Vorkommen bei der Lymphadenose feststellen: Nach Mortel und Hagedorn kommt bei den Lymphadenosen 3 mal häufiger ein Karzinom vor, als bei den übrigen Leukosen; Hausmann sah sogar bei 5 % der Lymphadenosen und nur bei 1 % der Myelosen ein Karzinom. Als Erklärung für dessen gehäuftes Vorkommen bei der chronischen Lymphadenose werden das höhere Lebensalter und die mit der längeren Lebenserwartung verbundene häufige Bestrahlung angeführt.

## VIII. Dauer der Beschwerden vor der Aufnahme - Therapie - Remissionen - Lebensdauer -

### 1. Eigene Ergebnisse

Die Abbildungen 16 bis 18 zeigen von den für eine solche Aufstellung verwertbaren und in der Klinik verstorbenen Patienten (102 unreifzellige Leukosen, 59 chronische Myelosen, 36 chronische Lymphadenosen) die Dauer der unspezifischen und der spezifischen Beschwerden vor der Klinikaufnahme, die Lebensdauer von der ersten Klinikaufnahme ab, die Therapie und deren Erfolg: Eine echte hämatologische Vollremission ("V") bedeutet bei der unreifzelligen Leukose, daß

nicht mehr als 5 % Myeloblasten im peripheren Blutbild und im Sternalmark anzutreffen waren. Die Zahl der Leukozyten spielt dabei keine Rolle. Bei der chronischen Myelose wird demgegenüber eine Vollremission dann angenommen, wenn die Leukozytenzahl unter 20.000 lag, eine Teilremission liegt nach unseren Kriterien dann vor, wenn die Zahl der Leukozyten zwar nicht unter 20 000 gelangte, aber deutlich abgenommen hatte. Unter den Lymphadenosen dieser Zusammenstellung kam in keinem Fall eine Vollremission vor, jedoch traten häufig Teilremissionen ein, d.h. es wurden nie auch nur annähernd normale Lymphocyten-Werte gefunden, häufig nehmen sie aber deutlich ab. - Bei der "subjektiven Besserung" änderte sich am Blut- und Knochenmarksbefund nichts, die Patienten fühlten sich aber subjektiv wohl, neben gutem Allgemeinzustand, z.B. auf Grund einer Verkleinerung von Milz und Drüsen, oder einer Verbesserung der Blutungsbereitschaft.

a) Unreifzellige Leukämie:

Sie ist die Leukoseart mit der kürzesten Gesamtlebensdauer, die bei den Fällen dieser Übersicht zwischen einem und 28 Monaten nach Krankheitsbeginn lag. Unspezifische Beschwerden vor der Klinikaufnahme fehlten bei vielen Patienten, bei einem dauerten sie 18 Monate! Die Lebensdauer nach der Klinikaufnahme schwankte zwischen einem halben Monat und 18 Monaten! Wie kurz die Lebensdauer bei der unreifzelligen Leukose ist, zeigen folgende Zahlen: 92 % lebten weniger als 10 Monate nach dem Auftreten der ersten Beschwerden; 48 % sogar weniger als 4 Monate. Nur ein Patient lebte länger als 20 Monate.

Die meisten Patienten wurden mit Nebennierenrindensteroiden oder ACTH - einige auch mit einer Kombination von Corticosteroiden und Purinethol behandelt. Die Corticosteroide wurden zum Teil hoch dosiert (Tagesdosis von Prednisolon 100 mg, von Cortison 200 mg - im Text mit "H" gekennzeichnet), zum Teil üblich dosiert (alle Fälle mit ACTH

und alle anderen Dosen von Corticosteroiden - im Text "Ü"). Unter 74 Erstaufnahmen, die ausschließlich Corticosteroide oder ACTH erhielten, waren 2 Vollremissionen (1 H, 1 Ü), 12 Teilremissionen (8 H, 4 Ü), 60 mal blieb die Therapie erfolglos (11 H, 49 Ü). Bei späteren Stadien hatten Corticosteroide 9 mal keinen Erfolg (2 H, 7 Ü), 1 mal führten sie zu einer Teilremission (H). 4 Patienten erhielten Corticosteroide und Purinethol - bei 3 Patienten führte die Therapie zu keinem Erfolg (1 H, 2 Ü), bei einem zu einer Teilremission (H).

Ausschließlich Antimetaboliten wurden in 4 Fällen verordnet - zweimal bei Anfangs- und zweimal bei späteren Stadien - in keinem der Fälle hatte die Therapie einen Erfolg. -

17 Patienten wurden rein symptomatisch behandelt - bei keinem wurde eine länger anhaltende Besserung erzielt. Auch die Therapie mit Mitosegiften, Urethan und Bestrahlung führte in keinem Fall zu einem Erfolg. Die besten Erfolge wurden bei den unreifzelligen Leukosen also mit Cortisan oder ACTH erzielt.

b) Chronische Lymphadenose

Die Gesamtlebensdauer lag bei dieser Leukoseart zwischen 4 und 76 Monaten. Unspezifische Beschwerden fehlten bei manchen Patienten ganz - in einem Fall dauerten sie dagegen 50 Monate! Auch die Dauer der spezifischen Beschwerden war sehr unterschiedlich; sie schwankte zwischen 0 und 64 Monaten. Ebenso zeichneten sich nach der ersten Klinikaufnahme sehr deutlich rasch verlaufende Fälle, die nach einem Monat zum Tod führten, neben solchen ab, die noch bis zu 52 Monaten lebten. Bei der Mehrzahl der Lymphadenosen lag die Gesamtlebensdauer relativ hoch; so hatten 61 % eine Gesamtlebensdauer von mehr als 20 Monaten, 28 % von mehr als 50 Monaten. Bei nur 8 % lag die Gesamtlebensdauer unter 4 Monaten und bei 19 % unter 10 Monaten.
Die meisten Lymphadenosen wurden bestrahlt; bei 19 Patienten wurde gleich nach der Klinikaufnahme mit einer Be-

strahlung begonnen; von diesen wurden 14 Patienten ausschließlich bestrahlt, 3 erhielten außerdem alkylierende Substanzen, 2 Corticosteroide. Von den 14 Patienten, die lediglich bestrahlt wurden, zeigten 6 eine echte hämatologische Teilremission, 5 nur eine subjektive Besserung und 3 keinen Erfolg. Auch in späteren Stadien wurde die Röntgenbestrahlung mit Erfolg angewandt: Zweitbestrahlungen brachten 4 mal eine Teilremission, 3 mal eine subjektive Besserung und 2 mal keinen Erfolg. Das Ergebnis einer Zweitbestrahlung war bei den Fällen dieser Zusammenstellung also nicht wesentlich anders als das einer Erstbestrahlung. Zwei Patienten mit einer Lebensdauer von 40 und 52 Monaten von der ersten Klinikaufnahme ab, wurden 4 mal mit Erfolg bestrahlt!

Mit alkylierenden Substanzen wurden 11 Patienten behandelt; drei von diesen erhielten zusätzlich Cortison bzw. ACTH, drei andere wurden noch bestrahlt. Von den 5 Patienten, die ausschließlich alkylierende Substanzen erhielten, zeigten 2 eine Teilremission, einer nur subjektive Besserung und 2 keinen Erfolg. Auffallend ist, daß von den 11 Patienten, die mit alkylierenden Substanzen behandelt wurden, 8 von der Klinikaufnahme ab gerechnet nicht länger als 6 Monate lebten.

Mit ACTH oder Corticosteroiden wurden insgesamt 11 Patienten behandelt; bei allen wurden die Nebennierenrindensteroide üblich dosiert. Gleich bei der Klinikaufnahme erhielten 8 Patienten diese Medikamente, die in 2 Fällen zu einer Teilremission, in 2 anderen zu subjektiver Besserung führten, bei 4 Patienten blieb der Erfolg ganz aus. In späteren Stadien wurde 9 mal Cortison bzw. ACTH gegeben, 3 mal trat eine Teilremission auf, 4 mal subjektive Besserung, 2 mal kein Erfolg. Ausschließlich Cortison oder ACTH wurde bei der Erstaufnahme 3 mal gegeben, 2 mal ohne Erfolg, 1 mal mit subjektiver Besserung. In späteren Stadien 6 mal, mit 2 Teilremissionen, 2 mal mit subjektiver Besserung und 2 mal ohne Erfolg.
Eine Kombination von Cortison bzw. ACTH mit alkylierenden

Substanzen führte bald nach der Klinikaufnahme zu einer Teilremission, einer subjektiven Besserung, einmal blieb die Therapie erfolglos. Bei einer Kombination von Cortison bzw. ACTH mit Röntgenbestrahlung gab es eine Teilremission, zwei subjektive Besserungen, 1 mal keinen Erfolg.

Mit Urethan wurden 3 Patienten behandelt, davon 2 ohne Erfolg, bei einem konnte eine Teilremission erzielt werden. Vier Fälle wurden in insgesamt acht Klinikaufenthalten rein symptomatisch behandelt. Ein Patient lebte von der ersten Klinikaufnahme an gerechnet 40 Monate lang. Er hatte während seines ersten Klinikaufenthaltes Urethan bekommen - später war er nur noch symptomatisch behandelt worden.

Ein sicherer Zusammenhang zwischen der Lebensdauer von der ersten Klinikaufnahme ab und einer bestimmten Therapie ergab sich in meiner Sicht nicht. Ein Patient lebte mit ausschließlicher Röntgenbestrahlung 40 Monate lang - andere starben mit der gleichen Therapie nach einem Monat. Auffallend ist nur, daß die meisten Patienten, die mit alkylierenden Substanzen behandelt wurden, relativ bald nach der ersten Klinikaufnahme starben.

c) Chronische Myelose:

Hier schwankte die Gesamtlebensdauer zwischen 4 und 121 Monaten! Die unspezifischen Beschwerden dauerten bis zu 36 Monaten, die spezifischen bis zu 120 Monaten. 9 Patienten starben einen Monat oder noch früher nach der Klinikaufnahme - auf der anderen Seite lebte ein Patient noch 54 Monate von der Klinikaufnahme an. Die meisten Myelosen hatten eine mittlere Gesamtlebensdauer: 64 % lebten länger als 20 Monate nach dem Auftreten der ersten Beschwerden, nur 15 % dagegen länger als 15 Monate. Eine Gesamtlebensdauer von weniger als 4 Monaten kam bei keinem der Fälle vor - 11 % lebten weniger als 10 Monate.

Mit alkylierenden Substanzen wurden insgesamt 20 Patienten behandelt; 16 erhielten diese Medikamente gleich nach der

Klinikaufnahme; bei 5 wurde eine Vollremission erzielt, bei 6 eine Teilremission, bei 3 eine subjektive Besserung, 2 mal war die Therapie erfolglos. In späteren Stadien wurde 9 mal mit alkylierenden Substanzen behandelt, 3 Patienten zeigten eine Vollremission, 2 eine Teilremission, einer eine subjektive Besserung, bei 3 hatte die Therapie keinen Erfolg.

Corticosteroide oder ACTH (übliche Dosierung) erhielten insgesamt 21 Patienten. Unter den 8 Patienten, bei denen dieser Therapieweg schon während des ersten Klinikaufenthaltes eingeschlagen wurde, waren keine Vollremissionen, nur 3 Teilremissionen, und 5 mal blieb die Therapie erfolglos. 14 mal wurde bei späteren Aufenthalten Cortison oder ACTH gegeben; es wurden 4 Vollremissionen erzielt, 10 mal blieb die Therapie jedoch erfolglos.
Bei der Betrachtung dieser schlechten Ergebnisse muß man berücksichtigen, daß meist akute Schübe mit Corticosteroiden behandelt wurden. Die Prognose war in vielen Fällen schon infaust, als die Therapie mit Cortison einsetzte.

17 chronische Myelosen wurden bestrahlt. Bei den Erstaufnahmen wurden durch die Bestrahlung 6 Vollremissionen, 5 Teilremissionen und 2 mal eine subjektive Besserung erzielt, 4 mal blieb die Bestrahlung erfolglos. Bei späteren Aufnahmen zeigten 3 Patienten eine Vollremission, 9 eine Teilremission, 2 nur eine subjektive Besserung und 3 keinen Erfolg.

Mit Mitosegiften wurden 9 Patienten behandelt. Unter den Erstaufnahmen gab es 2 Vollremissionen, 2 Teilremissionen, 2 subjektive Besserungen, 1 mal gar keinen Erfolg. In späteren Stadien wurden noch 3 Vollremissionen erzielt, 2 Teilremissionen, eine subjektive Besserung, 1 mal blieb die Therapie erfolglos.

Eine Urethanbehandlung führte bei 6 Patienten nach dem ersten Klinikaufenthalt zu 2 Vollremissionen, einer Teilremission, 2 subjektiven Besserungen, einmal zu keinem Erfolg. Nach späteren Aufenthalten zu 2 Vollremissionen, einer Teilremission, 4 mal zu keinem Erfolg mehr.

Rein symptomatische Behandlung wurde 8 mal angewandt. Unter den Erstaufnahmen war eine subjektive Besserung, 2 mal blieb ein Erfolg aus. In späteren Stadien waren neben einer subjektiven Besserung 4 Fälle ohne Erfolg.

Auch bei dieser Leukoseart besteht meines Erachtens keine sichere Beziehung zwischen Lebensdauer und einer best. Therapie. Bei fast der Hälfte aller chronischen Myelosen war die letzte Therapie vor dem Tod eine rein symptomatische oder bestand aus Corticosteroiden. Einer dieser beiden Therapiewege wurde aber in den meisten Fällen erst bei schon infauster Prognose eingeschlagen.

2. Literatur und Diskussion

a) Unreifzellige Leukämie:

Bei dieser Leukoseart werden in den meisten Fällen ACTH oder Corticosteroide verordnet. Während bei Kindern mit diesen Stoffen häufig Remissionen erzielt werden, traten unter den Erwachsenen dieser Zusammenstellung selten Vollremissionen auf. Häufig wird Cortison mit Antimetaboliten kombiniert, da mit einer reinen Steroid-Behandlung äußerst selten eine zweite Remission herbeigeführt werden kann. Außerdem werden bei gleichzeitiger Gabe von Cortison Nebenerscheinungen der Folsäureantagonisten (Haarausfall, Schleimhautgeschwüre, Azoospermie, Mensesstörungen) und der Purinantagonisten (Nausea, Erbrechen, Erhöhung der Blutungsbereitschaft) vermindert. Die Folsäureantagonisten sind chemisch der Folsäure sehr ähnlich und verdrängen diese von ihrem Wirkungsort, können aber nicht deren Aufgabe übernehmen und katalytisch in den Aufbau der Nucleinsäuren eingreifen. Das 6-Mercapto-purin, ein Purinantagonist, tritt bei der Bildung der Nucleinsäuren als unwirksamer Ersatz an die Stelle des Adenin.

b) Chronische Lymphadenose:

Sie wird möglichst spät mit Röntgenstrahlen oder zytostatischen Mitteln behandelt.

In den Anfangsstadien versucht man mit einer symptomatischen Behandlung (Bluttransfusionen, allgemein roborierende Maßnahmen) auszukommen. Erst wenn das Allgemeinbefinden des Patienten es erfordert, wenn z.B. eine stärkere Anämie, ein großer Milztumor oder Lymphknotenschwellungen auftreten, wird eine differente Behandlung eingeleitet.
Die zahlreichen Patienten, bei denen vergrößerte Lymphdrüsen im Vordergrund stehen, werden bestrahlt; meist folgt dabei auf eine Lokalbestrahlung der Lymphdrüsen - und der Milz, wenn sie sehr vergrößert ist - eine milde Ganzbestrahlung.

Unter den alkylierenden Substanzen zeigen vor allem die Aethylenimine Trisäthylenimminobenzochinon ("Trenimon") und Triäthylenmelamin ("TEM") eine Affinität zum lymphatischen System. Hohe Leukozytenzahlen gehen zurück, ebenso Lymphknotenschwellungen und große Milztumoren. Dameshek beobachtete nach TEM Remissionen bei 50 % seiner Fälle. - Auch mit Chlorambucil ("Leukeran") werden Lymphadenosen behandelt. Gellhorn berichtet von 18 Patienten, die mit dem Nitrogen-Mustard behandelt wurden; 3 davon zeigten eine ausgezeichnete objektive Remission, 8 eine subjektive Besserung. - Unter den 5 Patienten dieser Übersicht, die ausschließlich mit alkylierenden Substanzen behandelt wurden, zeigten 2 eine Teilremission, einer eine subjektive Besserung. Es fällt aber die schon oben betonte kurze Überlebenszeit bei einem großen Teil der Patienten, die mit alkylierenden Substanzen behandelt wurden, auf.

Cortikosteroide werden vorzugsweise bei chronischen Lymphadenosen verwandt, die durch eine hämolytische Anämie kompliziert sind.

Urethan wird wegen seiner großen Toxizität und schlechten Verträglichkeit heute kaum mehr verordnet; bei diesem Medikament treten häufig Nebenerscheinungen wie Appetitlosigkeit, Neigung zu Übelkeit und Brechreiz auf. Es besteht die Gefahr, daß ein Myeloblastenschub oder eine aplastische Anämie ausgelöst wird - und auf Grund einer

Beeinträchtigung der Funktion der Granulocyten kann es zu einer Abwehrschwäche gegen Infekte kommen.

c) Chronische Myelose:

Sie kann mit allen alkylierenden Substanzen behandelt werden; im Vordergrund steht aber das 1,4 - Dimethylsulfonoxybutan ("Myleran"). Es darf nicht zu hoch dosiert werden, sonst kann eine Knochenmarksaplasie auftreten, die sich vor allem in einer Thrombozytopenie zeigt.

Vom Colchicin leitet sich das Demecolcin ab, das nur 1/30 der Toxizität seiner Muttersubstanz besitzt. Als Mitosegift hemmt es die Zellteilung in der Metaphase. Das Medikament wirkt rasch und intensiv, führt bei hoher Dosierung aber zu Nebenerscheinungen wie Haarausfall, einer Hemmung der Spermiogenese und Ovulation - jedoch nicht zu einer Thrombocytopenie.

Bestrahlungen sind bei der chronischen Myelose vor allem auf eine vergrößerte Milz gerichtet. Steroide werden hauptsächlich bei Myeloblastenschüben gegeben.

## IX. Zusammenfassung

Bei der Auswertung von 454 Krankenblättern (150 unreifzellige Leukosen, 153 chronische Lymphadenosen und 151 chronische Myelosen) ergab sich, daß die chronischen Myelosen gehäuft zwischen dem 45. und 55., die chronischen Lymphadenosen zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr auftraten. Unter den unreifzelligen Leukosen war bei diesem aus Erwachsenen bestehenden Krankengut in keinem Lebensjahrzehnt eine nennenswerte Häufung festzustellen. Hinsichtlich des Geschlechts fand ich, daß die Männer mit 55 % überwogen, was vor allem durch die Verteilung der chronischen Lymphadenosen verursacht wurde (63 % Männer zu 37 % Frauen). Zur Aufnahme führten neben allgemeinen Beschwerden bei der chronischen Myelose vor

allem Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit, Leibschmerzen und Völlegefühl, bei der chronischen Lymphadenose vergrößerte Drüsen und bei der unreifzelligen Leukämie blasses Aussehen, Entzündungen, Angina, Erbrechen, Übelkeit, Schleimhautblutungen und Gelenkschmerzen.

Vom Aufnahmebefund interessierte vor allem das Blutbild: Bei allen drei Leukosearten trafen normale Erythrozytenzahlen sehr selten mit normalen Leukozytenwerten zusammen. Insofern hat ein völlig normales Blutbild hohe Ausschlußkraft. Die Erythrozytenzahl war (wie auch der Hämoglobingehalt) bei der Mehrzahl der Leukosen vermindert. Die Leukozyten waren vor allem bei den chronischen Myelosen sehr erhöht: 63 % zeigten Werte zwischen 50.000 und 300.000 in 1 $cm^3$ Blut, während unter den chronischen Lymphadenosen Zahlen zwischen 20.000 und 50.000 und unter den unreifzelligen Leukosen solche unter 10.000 häufiger waren. Die Lymphozyten waren bei 35 % der Lymphadenosen auf über 90.000 pro $mm^3$ Blut erhöht. Der Grad der Linksverschiebung wurde mit Hilfe der granulozytopoetischen Reifungszahl bestimmt; ihr Mittel betrug bei der unreifzelligen Leukose 456, bei der chronischen Myelose 258 (Normalbereich im Knochenmark 240 $\pm$ 30, im Blut 110 $\pm$ 15). Die Thrombozyten waren bei den unreifzelligen Leukosen häufig vermindert: 56 % der Kranken zeigten weniger als 50.000 Blutplättchen pro $mm^3$ Blut; unter den chronischen Myelosen waren dagegen Thrombozytosen sehr häufig: bei 23 % kamen Werte über 300.000 vor, unter den chronischen Lymphadenosen hatten nur 3 % hohe Thrombozyten-Zahlen. Eine Blutungsbereitschaft wurde bei 95 % der unreifzelligen Leukosen, bei 37 % der chronischen Myelosen und bei 26 % der chronischen Lymphadenosen manifest. (Die Thrombozytenzahl bezieht sich auf den Aufnahmebefund, die Blutungsbereitschaft auf den Gesamtverlauf.)

Einen Überblick über den zellulären Aufbau des Knochenmarks suchte ich durch folgende Zahlen zu geben: 1. die Gesamtzellzahl; 2. das Verhältnis rote : weiße Elemente (R/W); 3. die Erythropoetische Reifungszahl; 4. das Ver-

hältnis granulozytopoetische Zellen / Gesamtweiße (G/W); 5. die Granulozytopoetische Reifungszahl. - Die Auswertung der Elektrophoresen ergab, daß das Serumeiweiß bei den meisten chronischen Formen vermindert, bei den unreifzelligen Leukosen dagegen normal war. $Alpha_1$ und $Alpha_2$ waren bei allen drei Formen, Gamma war dagegen nur bei den unreifzelligen und myeloischen Leukosen erhöht, bei den Lymphadenosen war eine Zunahme der Gamma-Globulin-Fraktion ebenso häufig wie eine Verminderung.

Eine geringe Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigten die chronischen Lymphadenosen, bei den chronischen Myelosen herrschten mittlere Werte vor, unter den unreifzelligen Leukosen zeigten dagegen 37 % Einstundenwerte über 100. Lymphdrüsenschwellungen zeigten unter den Lymphadenosen 89 % - unter den beiden anderen Leukosearten nur etwa die Hälfte der Fälle. Milz und Leber waren am häufigsten bei der chronischen Myelose - am wenigsten oft bei der unreifzelligen Leukämie vergrößert (Aufnahmebefund).

Unter den Komplikationen standen Hämorrhagische Diathese und Leberfunktionsstörungen an oberster Stelle, Hautveränderungen kamen vor allem bei den chronischen Lymphadenosen, aber auch bei den unreifzelligen Leukosen vor. Bakteriell entzündliche Erscheinungen, neurologische Ausfälle und Soor waren bei der akuten Leukämie häufiger als bei den chronischen Formen. Als häufigste Zweitkrankheit wurden Herzerkrankungen, Tuberkulose und Nierenerkrankungen festgestellt. Die Therapie bestand bei den meisten unreifzelligen Leukosen in Nebennierenrindensteroiden oder ACTH, z.T. kombiniert mit Purinethol. Ein Erfolg war nur bei genügend hoher Dosierung der Corticosteroide zu verzeichnen. Antimetabolite, mit denen allein nur wenig Patienten behandelt wurden, brachten keine Besserung. Die Mehrzahl der chronischen Lymphadenosen wurde mit gutem Erfolg bestrahlt. Alkylierende Substanzen, ACTH oder Corticosteroide wurden mit unterschiedlichem Erfolg angewandt. Bei den chronischen Myelosen wurde vor allem mit alkylierenden Substanzen, aber auch mit Bestrahlung, Mitosegiften und Urethan

eine Besserung erzielt. Corticosteroide wurden erst bei akuten Schüben und dann mit geringem Erfolg eingesetzt.

Die Lebensdauer war bei den unreifzelligen Leukosen am kürzesten: 92 % lebten weniger als 10 Monate nach den ersten Krankheitserscheinungen, unter den chronischen Myelosen lebten 74 % weniger als 10 Monate, die mittlere Lebensdauer betrug 8 Monate. Unter den chronischen Lymphadenosen lebten 62 % länger als 24 Monate, 50 % länger als 36 Monate und 31 % länger als 48 Monate.

## X. Literaturverzeichnis


Baty, J.N. and Vogt, C.C. 1935. Bone change of leukemia in children. Am. J. Roentgenol. 34, 310.

Begemann, H. 1. Die Behandlung der Leukämien Dtsch.med.Wschr. 80 (1955) 850; -
2. Zur Pathogenese der Leukämien und der Lymphogranulomatose. Die Bedeutung verschiedener exogener Einflüsse unter besonderer Berücksichtigung der ärztlichen Begutachtung. Dtsch.med.Wschr.82 (1957) 1755.

Bock, H.E. Das Hämomyelogramm. Klin. Wschr. 18 (1939) 1565.

Bock, H.E. Zur klinischen Pathomorphose der akuten Leukose. Dtsch.med.Wschr. 84 (1959) 293.

Bock, H.E., Gross, R., Lambers, K. und Wulf, G.: Leukämie und Leber. Medizinische 1959. 1325.

Brandberg, O. (1943) Studien über das klin.Bild der Leukose und der sog. leukämoiden Reaktion im Kindesalter. Acta paediat. 30 (Supp I).

Brandberg, O. Zur Kenntnis der Skelettveränderung bei kindlicher akuter Leukose. Acta paediat. (Stockh) 30, 205 (1942).

Cobet, R, Gutzeit, K, Bock, E.: Sonderdruck aus Klinik der Gegenwart; Handbuch der prakt. Medizin.

Cooke, J.V. 1954. The occurence of leukemia Blood, 9, 340.

Croizat, P.L., Revol und Rendu, G.: Etude statistique des lymphoses. Sang 26 (1955) 341 "Lit.".

Dale, J.H. Leucemia in childhood. A clinical and roentgenographic study of seventy two cases. J. Paediat. 34, 421.

Dameshek, W., Gunz, F. Leukemia. Grune u. Stratton. New York / Londen. 1958 "Lit.".

Diamond, J.B. 1934. Leukemic changes in the brain. A report of fourteen cases. Act Neurol. + Psychiat. 32, 118.

Dorn, H.F. and Cuttler, S.J.: 1955 Morbidity from Cancer in the United States. Washington: Public health Monograph.

Engelbreth-Holm, J. 1. An die Jahreszeit gebundene Schwankungen im Vorkommen akuter Leukose. - Klin.Wschr. 1935 II; 1677.
2. Ergebnisse der Leukoseforschung der letzten Jahre. Erg. inn.Med. 56, 267 (1939).

Gates, O. 1938. Cutaneous tumors in leukemia and lymphoma. Arch.Dermat. + Syph. 37, 1015.

Gauld, W.R., Innes, J. und Robson, H.: A survey of 647 cases of leukemia 1938 - 1951. Brit. med. J. 1953. I. 585.

Gelfand, M.J. 1951. Herpes zoster with a varicelliform eruption and parotitis in chronic leukemia. J.A.M.A. 145, 560.

Gerhartz, H. und Kessel, M.: Eiweißchemische Verlaufsuntersuchungen bei Hämoblastosen. Dtsch. Arch. klin. Med. 202 (1955) 347.

Gilbert, E.F., Rice, E.C. and Lechaux, P.A.: 1957. Renal function in children with leukemia. A clinical and pathological study. J. Dis. child. 93; 150.

Gilliam, A.G. 1953. Age, sex and race selection at death from leukemia and the lymphomas. Blood 8, 693.

Goldhamer, S.M. and Barney, B.F.: 1936. Myelogenous leukemia with cutaneous involvment. J.A.A.M. 107; 1041.

Gross, R. und Proll, G. Über Dysthrombozytosen. Klin. Wschr. 33 (1955) 1031.

Gross, R., Wildhack, R. und Steiner, H.: Klinisch-statistische Übersicht über 900 Leukosen. Dtsch.med.Wschr. 83, 1958, S.1974.

Gunz, F.W. und Hough, R.F. Acute leukemia over the age of fifty.
Blood 11 (1956) 882.

Harwerth, H.G., Schmitt, H.E. und Obrecht, P.: Akute und chron. Lymphadenose in Handbuch der gesamten Hämatologie. Band 4. 1963.

Hausmann, K. Incidence and etiology of human leukemia and related diseases. Proc.6. int. Congr. Int. Soc. Hemat. 1958. 55.

Hayhohe, F.G.J. The cytochemical demonstration of lipids in blood and bone Marrow cells. J. Path. Bact. 65 (1953) 413.

Heilmeyer, L. und Begemann, H.: Springer Verlag Berlin-Göttingen. Heidelberg 51. Handbuch der inneren Medizin. Band 2: Blut und Blutkrankheiten.

Hennemann, H.H. und Döring, K.: 1955. Leukämiestudien (1) Statistische Erhebungen über Leuk. Erkrankungen der Jahre 1934-1952.
Ztschr. Ges. inn. Med. 10, 42.

Hirschfel, H.: Leukämie und verwandte Zustände. In Schittenhelms Krankheiten des Blutes. Band 1. S. 241. Berlin. Springer-Verlag 1925.

Kaufmann, E. Spez. path. Anatomie Bd. I, Teil 1, Berlin 1955. De Gruyter & Co. Blut und blutbildende Organe.

Kienle, F. Die Sternalpunktion in der Diagnostik.
Georg Thieme Verlag. Leipzig 1943

Kirschbaum, J.D. and Preuss, F.S.: 1943. Leukemia. A clinical and pathologic study of one and twenty - three fatal cases in a series of 14, 400 necropsies.
Arch. Int. Med. 71, 777.

Klima, R. und Seyfried, H. Lymphatische Leukämie unter dem Bild der thrombopenischen Purpura, hämolytischen bzw. aplastischen Anämie und Agranulocytose. Wien. Arch. inn. Med. 30, 1 (1937).

Landolt. R.T. Knochenveränderungen bei kindl. Leukämie. Helvet. paediatr. Acta 1 461 (1946).

Ledlie, E.M.: 1953. Chronic myeloid leukemia. A comparative analysis of the incidence and of the results of treatment of 56 cases. Brit. J. Radiol. 26, 290.

Leidler, F. and Russell, W.O.: 1945. The brain in the leukemia. Arch. Path. 40, 14.

Lindt Korresp. bl. Schweiz. Ärzte 1907 Nr. 21.

Love, A.A. 1936. Manifestations of leukemia encountered in otolaryngologic and stomatologic practice. Arch. otolaryng. 23, 173.

Martel und Hagedorn Zit. nach Gross, Wildhack und Steiner.

Matisseck Über die Bedeutung von Knochenmarksschäden für den areaktiven Verlauf generalisierter Tuberkulose. Virchows Arch.308, 783 (1942).

Minot, G.R., Buchmann, T.E. and Isaacs, R.: 1924. Chronic myelogenous leukemia. Age incidence, duration and benefit derived from irradiation. J.A.M.M. 82, 1489.

Minot, G.R. und Isaacs, R. Lymphatic leukemia. Boston med. J. 191; 1 (1924).

Moeschlin, S. und Rohr, K. Klin. u. morphol.Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma. Erg. inn. Med. 57, 723 (40).

Naegeli, O. Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. Berlin: Springer 1931.

Neumann, W. Klinik der beginnenden Tuberkulose Erwachsener. Wien. Springer 1925.

Peiper, A. Abh. aus dem Gebiet der prakt. Kinderheilkunde, Band IV. Leukämie im Kindesalter. Beiträge zur Morphologie, Klinik, Pathophys. u. Therapie. Von J. Oehme, W. Jansen, Ch. Hagitte. 1958. Georg Thieme Verlag Leipzig.

Piney, A. und Beder, A. Akute + subacute Myelose in Handbuch der ges. Hämatologie. Band 4, 1963.

Rebuck, John W., Frank, H. Bethell, Rymond, W. Monto: The leucemias: Etiology, Pathophysiology and Treatment. Henry-Ford-Hospital 1957. Academic Press Inc. Publishers. New York.

Rodgers, C.L., Donohue, W.L. and Snelling, C.E.: 1951. Leukemia in children. Canad. M.A.J. 65, 548.

Roemheld Myeloische Leukämie mit tumorartigem Wachstum. Dtsch. Arch. Klin. Med. 182, 75 (1938).

Rohr, K. Das menschl. Knochenmark. 3. Auflage 1960. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Rolleston, H.D. and Fox, W.: 1909. A case of a typical myeloid leukemia with nodular infiltration of the skin. Brit. J. Dermat. 21, 377.

Scheurlen, P.G. Zur allg. klin. Bedeutung von Serum- Eiweißveränderungen, bes. den alpha$_1$ + alpha$_2$ Glob. Zeitschr. Klin. Med. 152, 500 (1955).

Schoen, R., Heckner, F. und Marsch, A.: Das vielseitige Erscheinungsbild der lymphatischen Leukämie. Dtsch.med.Wschr. 78 (1953) 515.

Scott, R.B. Leukemia. Lancet I. (1957) 1053.

Schimkin, M.B., Lucia, E.L., Oppermann, K.C. und Mettier, S.R.: Lymphocytic leukemia. An analysis of frequency, distribution and mortality at the Univ. of California Hospital 1913 - 1947. Ann. Int. Med. 39 (1953) 1254 ("Lit").

Silvermann, F.N. 1948. The skeletal lesions in leukemia. Clinical and roentgenographic observations in 103 infants and children, with a review of the literatur. Am j. Roentgenol. 59, 819.

Southam, M.M., Craker, L.F., Dargeon, H.W., Burchenal, J.H.: A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurence of remissions. Cancer 4 (1951) 39.

Storti, Edoardo u. Mauri, Carlo: Die chronischen Myelosen in Handbuch der ges. Hämatologie. Band 4. 1963.

Ward, G. 1917. The infective theory of acute leukemia. Brit.J.Child. Dis. 14. 10.

Windeyer, B.W. and Stewart, J.W.: The leukemias. In: Cade, S.: Malignant Disease and its treatment by Radium. Ed 2. Vol IV, 347. Wright. Bristol 1952.

Wuhrmann, F. und Wunderly, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel. Benno Schwabe 1952.

# XI. Abbildungen

## Abbildungsverzeichnis


Abb. 1 Gegenüberstellung der Altersverteilung der Bevölkerung und der Leukämie-Patienten dieser Statistik.

Abb. 1a Altersverteilung der Leukosen

Abb. 2 Hämoglobin

Abb. 3 Erythrozyten

Abb. 4 Leukozyten

Abb. 5 Verhältnis der Leukozyten zu den Erythrozyten (unreifzellige Leukämie)

Abb. 6 Verhältnis der Leukozyten zu den Erythrozyten (chronische Lymphadenose)

Abb. 7 Verhältnis der Leukozyten zu den Erythrozyten (chronische Myelose)

Abb. 8 Verhältnis der Leukozyten zu den Paraleukoblasten (unreifzellige Leukämie)

Abb. 9 Verhältnis der Leukozyten zu den Lymphozyten (chronische Lymphadenose)

Abb. 10 Verhältnis des Gesamteiweißes zur -Globulin-Fraktion (unreifzellige Leukämie)

Abb. 11 Verhältnis des Gesamteiweißes zur -Globulin-Fraktion (chronische Lymphadenose)

Abb. 12 Verhältnis des Gesamteiweißes zur -Globulin-Fraktion (chronische Myelose)

Abb. 13 Verhältnis des Gesamteiweißes zur Summe der $\alpha_1 + \alpha_2$-Globulin-Fraktionen (unreifzellige Leukämie)

Abb. 14 Verhältnis des Gesamteiweißes zur Summe der $\alpha_1 + \alpha_2$-Globulin-Fraktionen (chronische Lymphadenose)

Abb. 15 Verhältnis des Gesamteiweißes zur Summe der $\alpha_1 + \alpha_2$-Globulin-Fraktionen (chronische Myelose)

Abb. 16 a+b Dauer der Beschwerden vor der Aufnahme - Therapie - Remissionen - Lebensdauer (unreifzellige Leukämie)

Abb. 17 Dauer der Beschwerden vor der Aufnahme - Therapie - Remissionen - Lebensdauer (chronische Lymphadenose)

Abb. 18 Dauer der Beschwerden vor der Aufnahme - Therapie - Remissionen - Lebensdauer (chronische Myelose).

ALTERSVERTEILUNG

DER WOHNBEVÖLKERUNG

AM 31. 12. 63

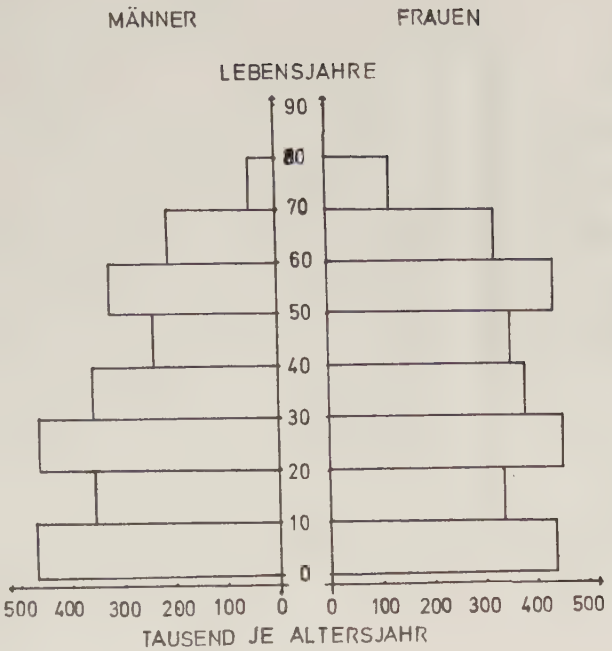
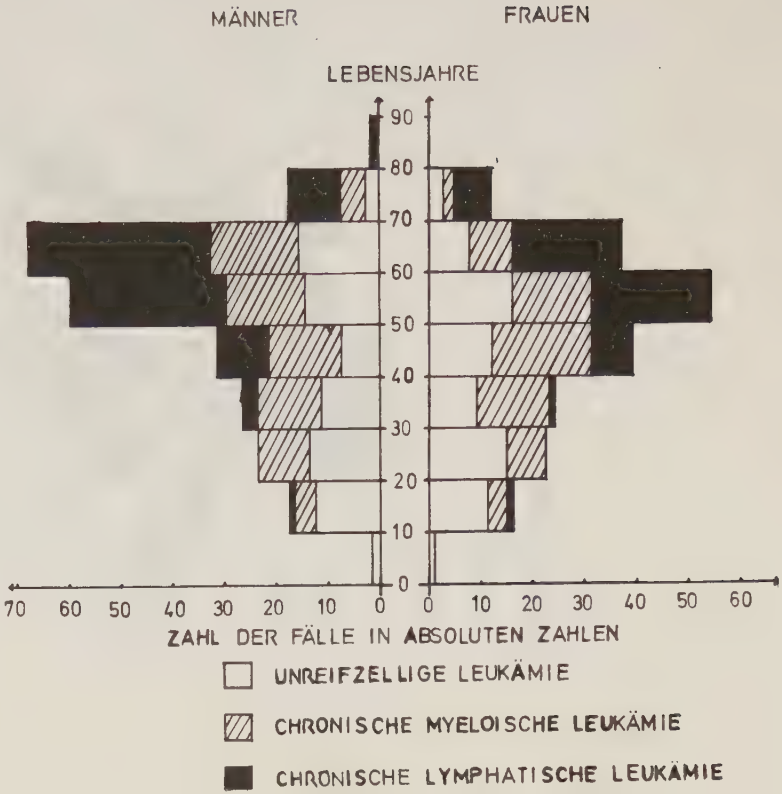
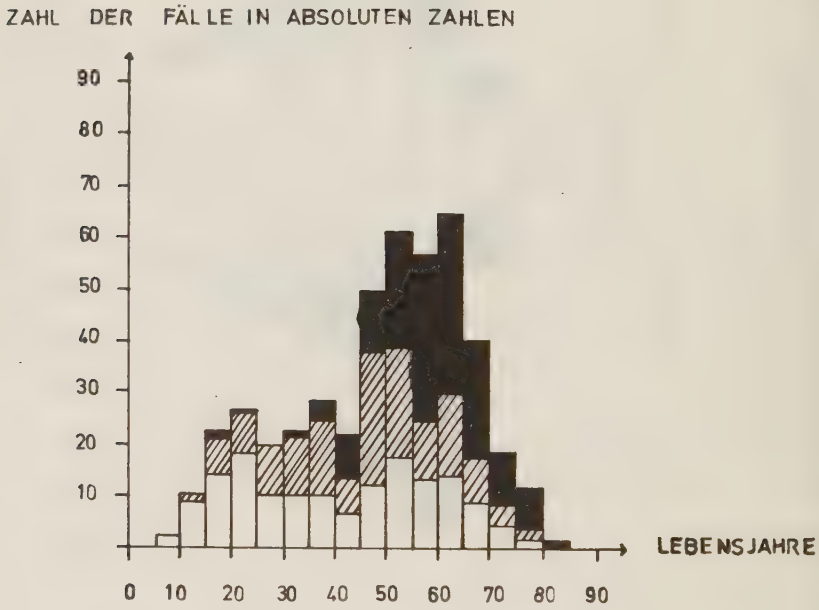



ABB. 1

ALTERSVERTEILUNG

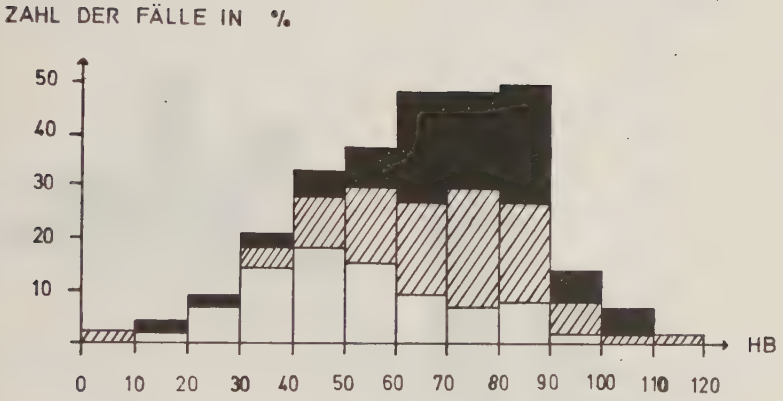





ALTERSVERTEILUNG

- UNREIFZELLIGE LEUKÄMIE
- CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKÄMIE
- CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE

ABB. 1a



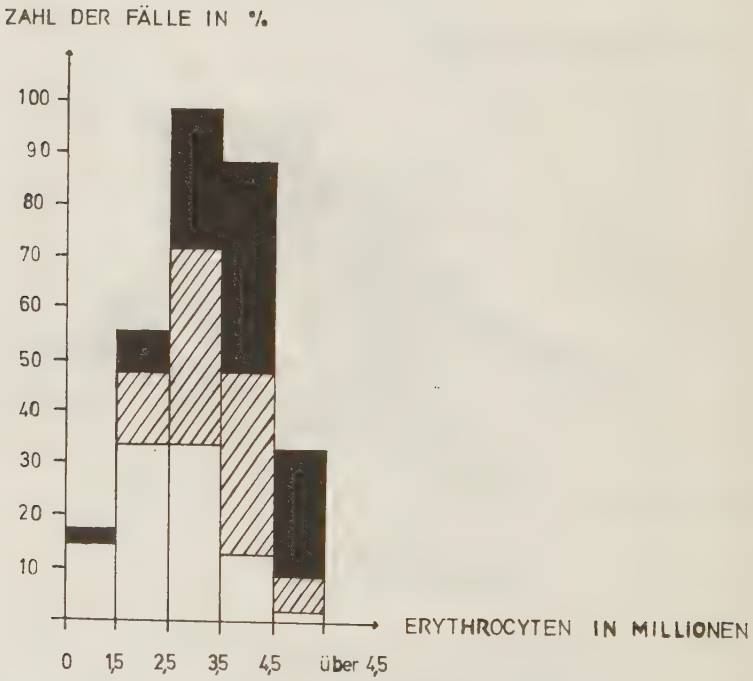

HB-WERTE

UNREIFZELLIGE LEUKÄMIE

CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKÄMIE

CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE

ABB. 2



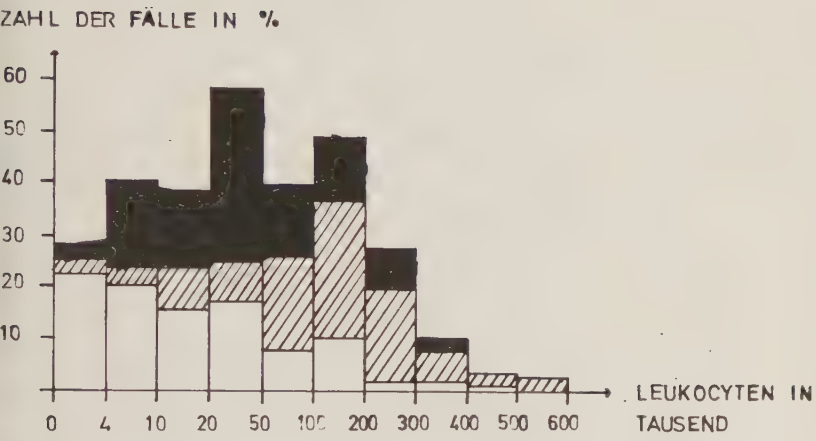

ERYTHROCYTEN

□ UNREIFZELLIGE LEUKÄMIE

▨ CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKÄMIE

■ CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE

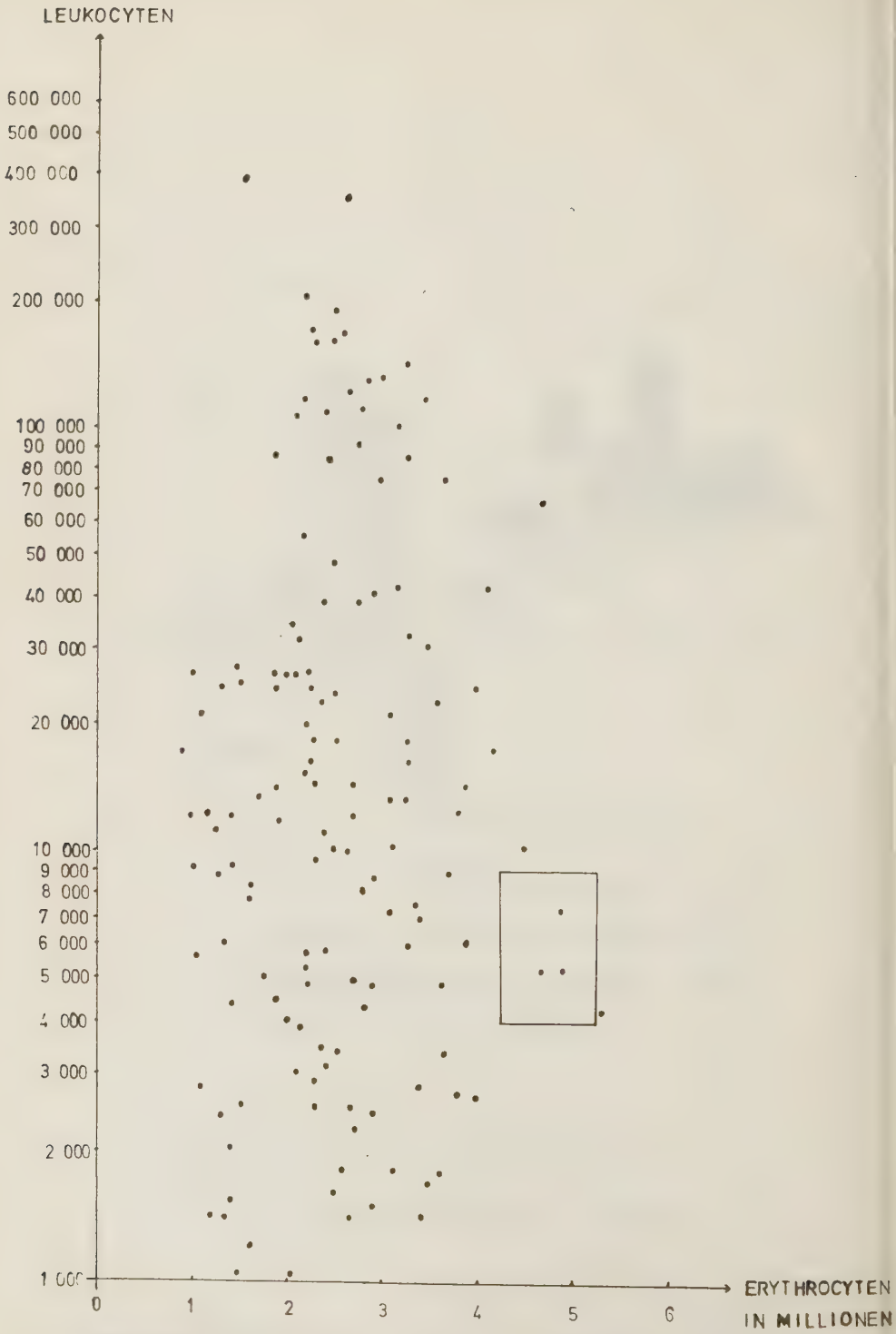
ABB. 3




LEUKOCYTEN

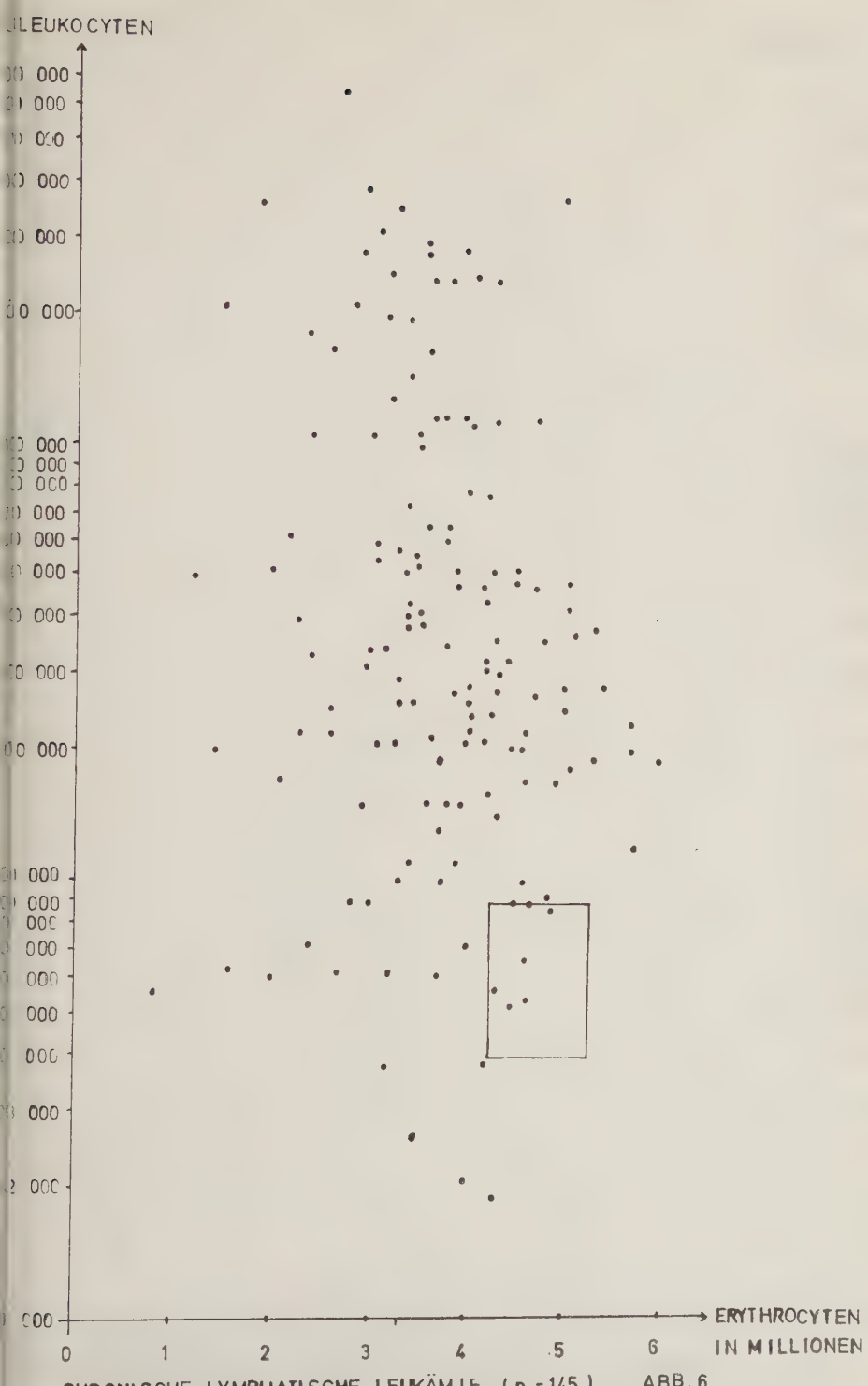
- UNREIFZELLIGE LEUKÄMIE
- CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKÄMIE
- CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE

ABB. 4

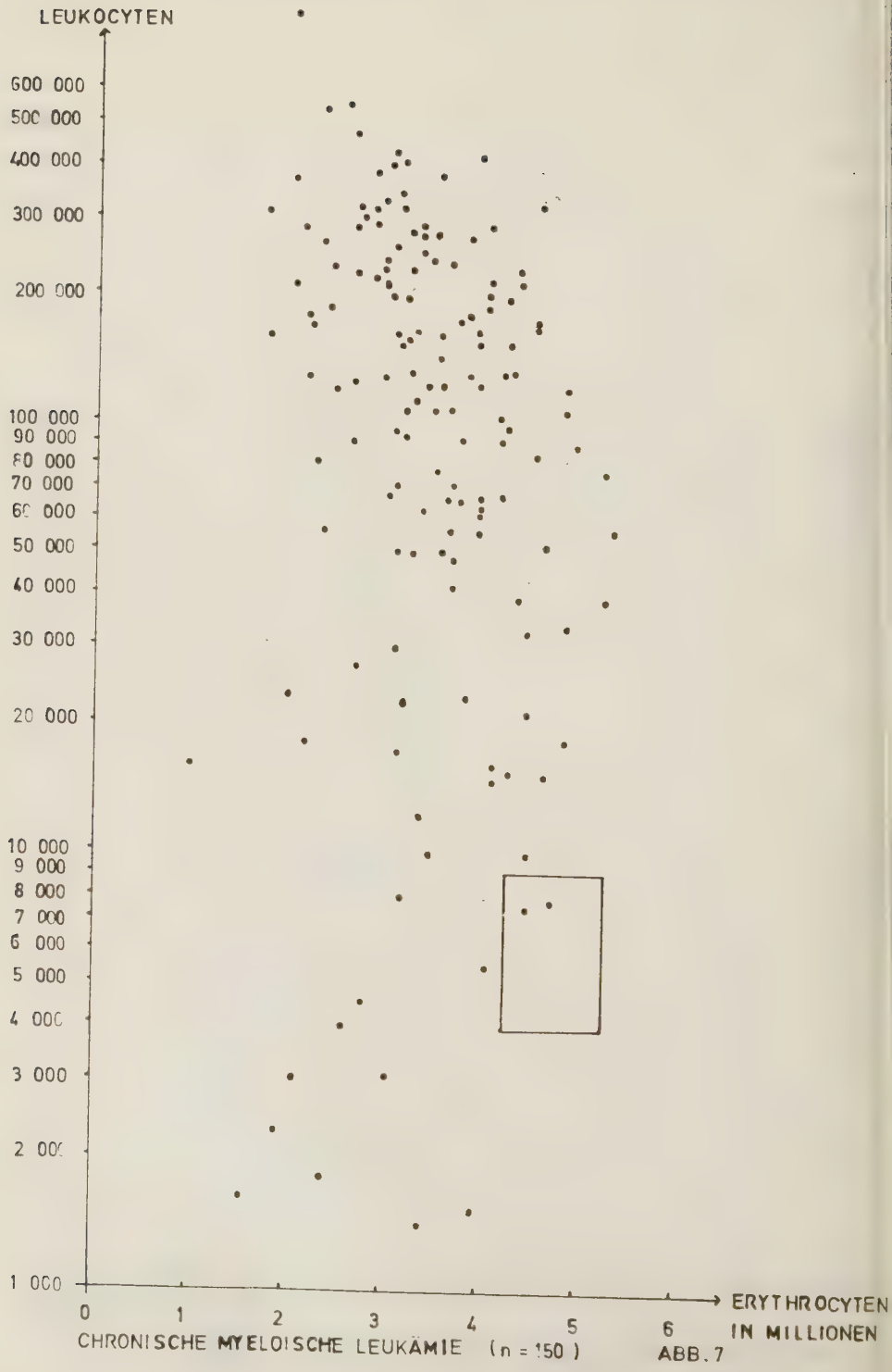



UNREIFZELLIGE LEUKÄMIE (n = 145)

ABB. 5

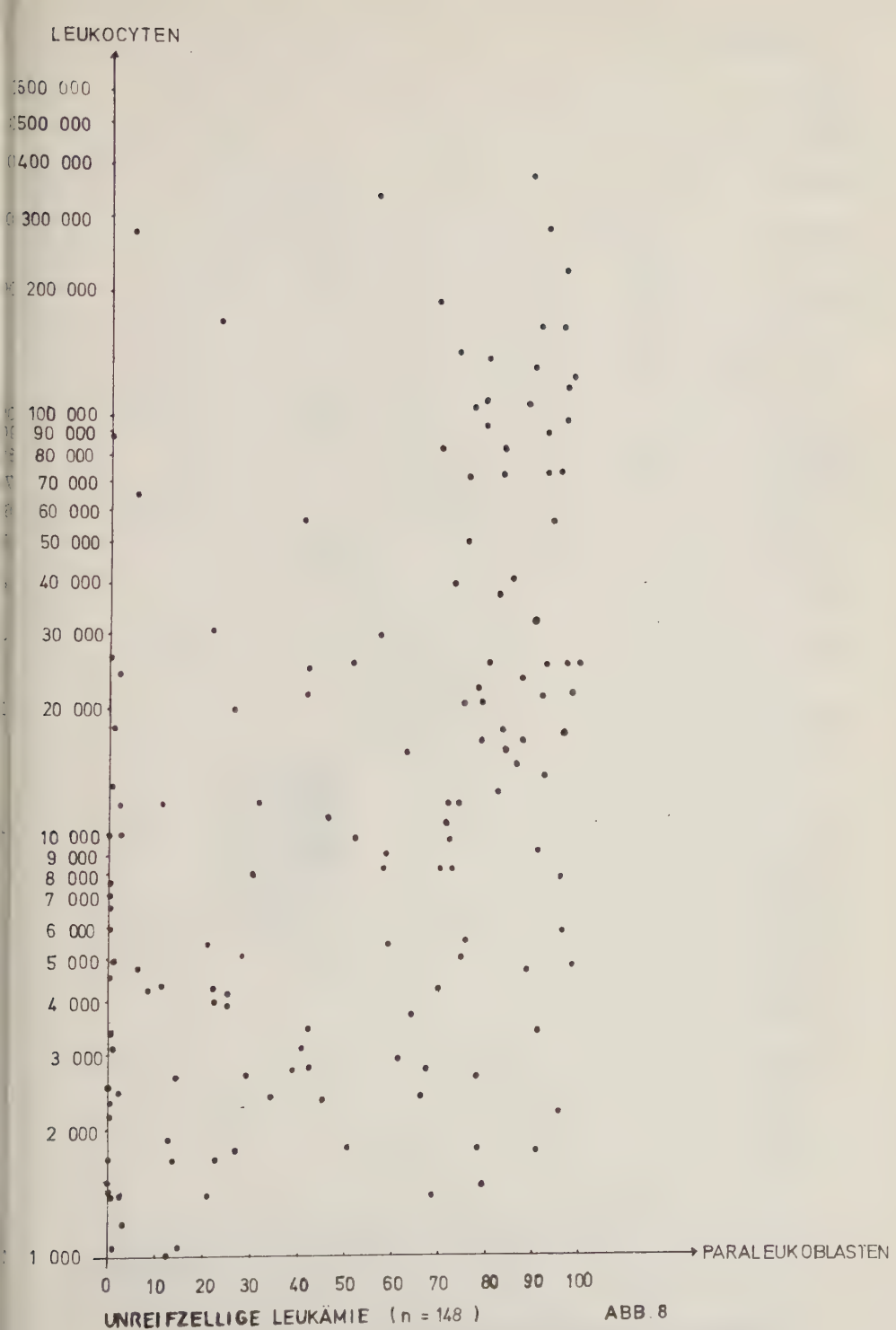



CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE (n = 145) ABB. 6



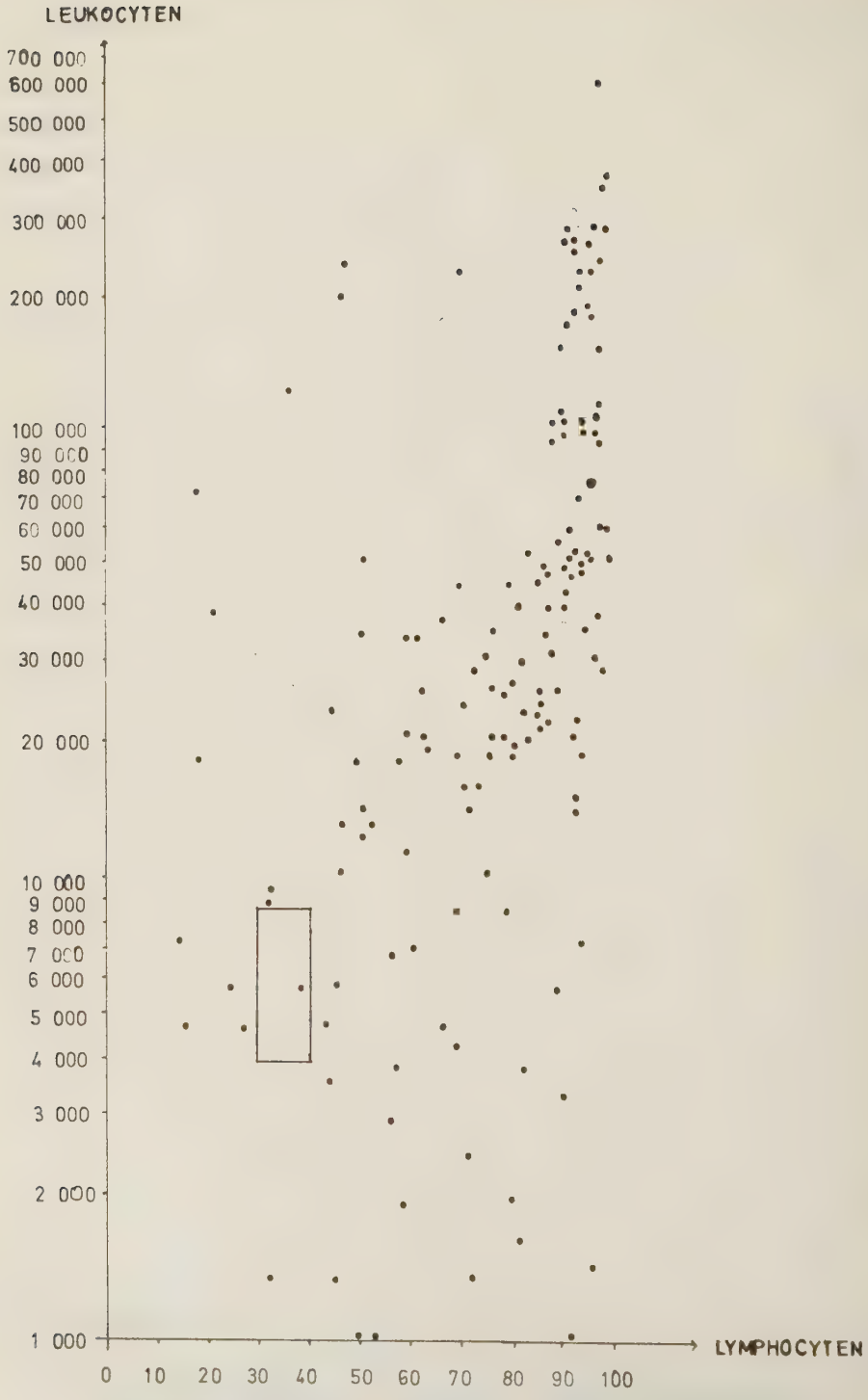

CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKÄMIE (n = 150)

ABB. 7

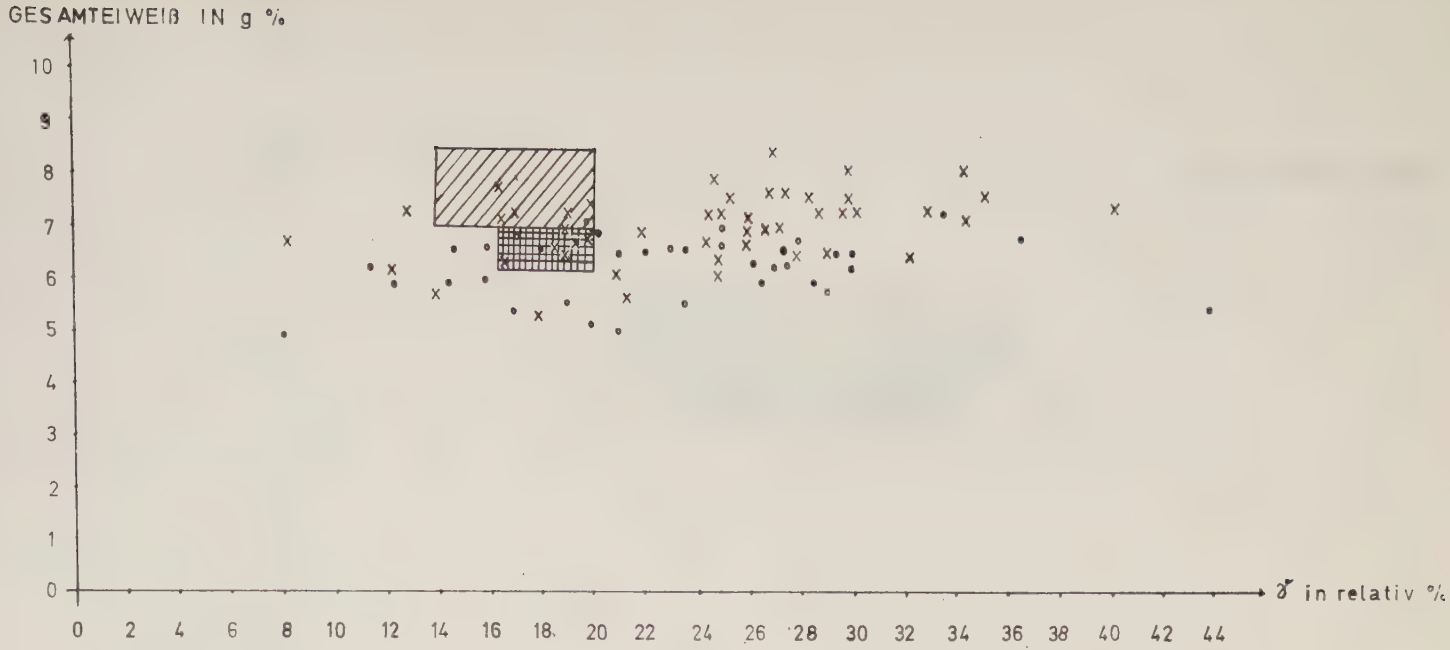



UNREIFZELLIGE LEUKÄMIE ( n = 148 )

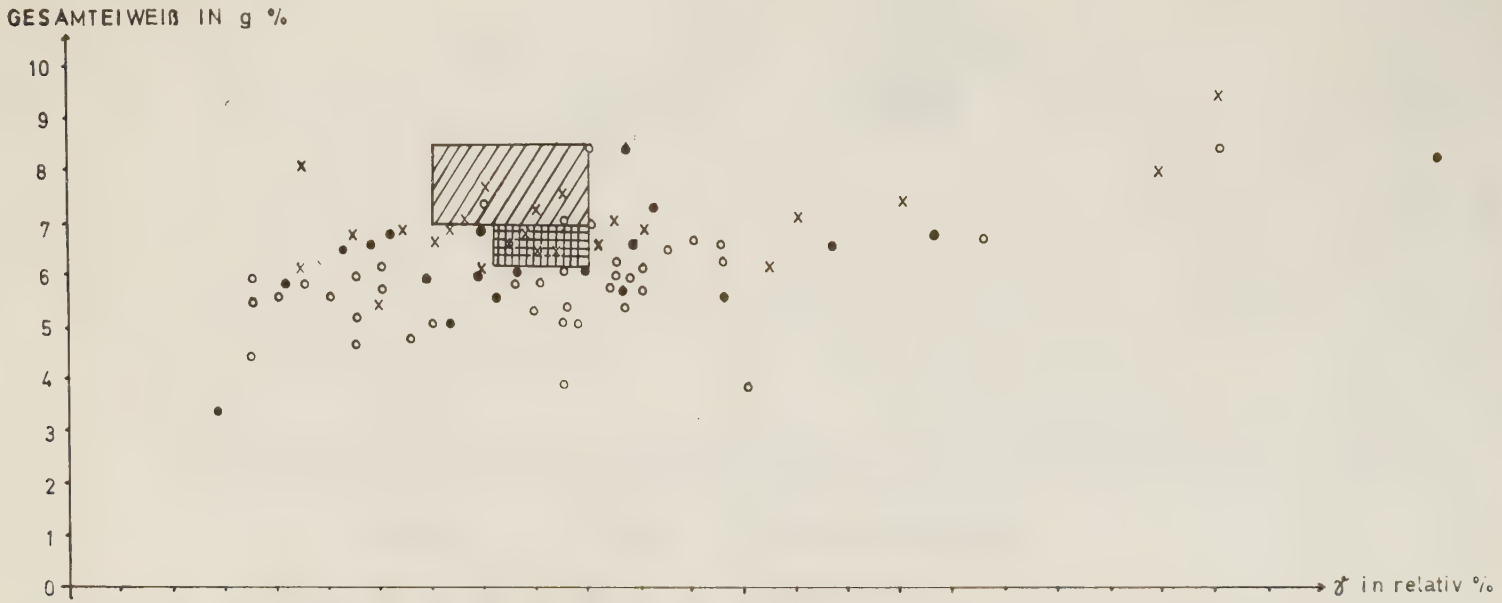
ABB. 8



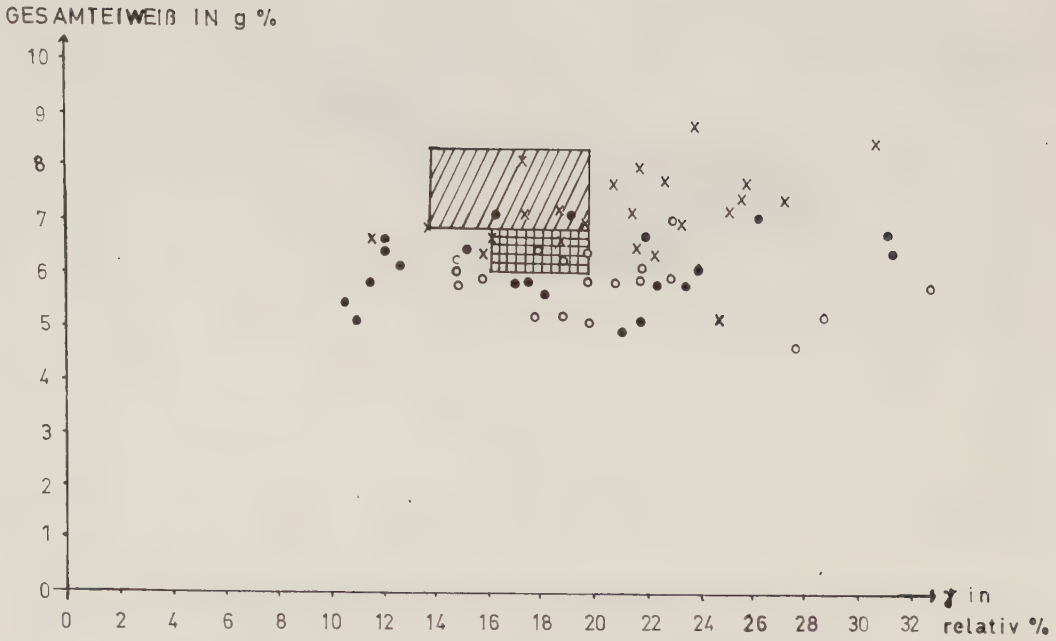

CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE ( n = 150 ) ABB. 9



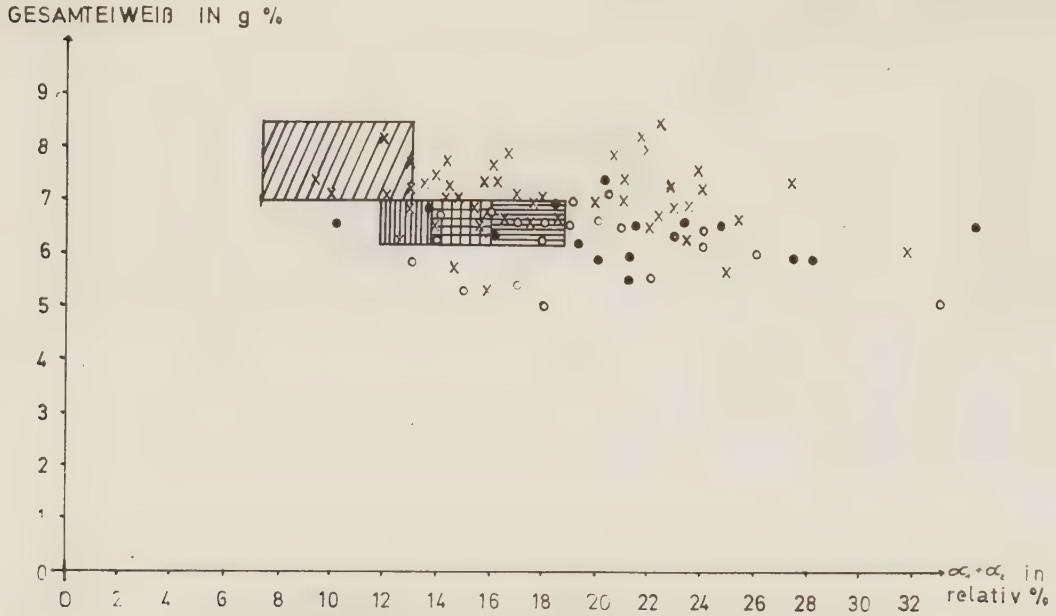

UNREIFZELLIGE LEUKÄMIE (n = 85) ABB.10



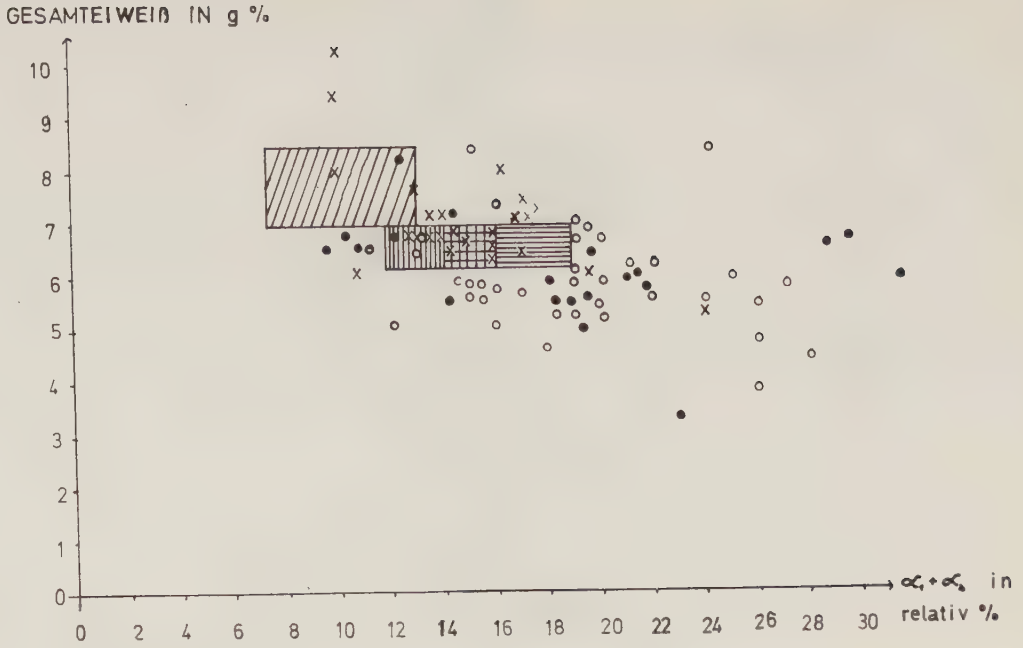

CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE (n = 81) ABB. 11



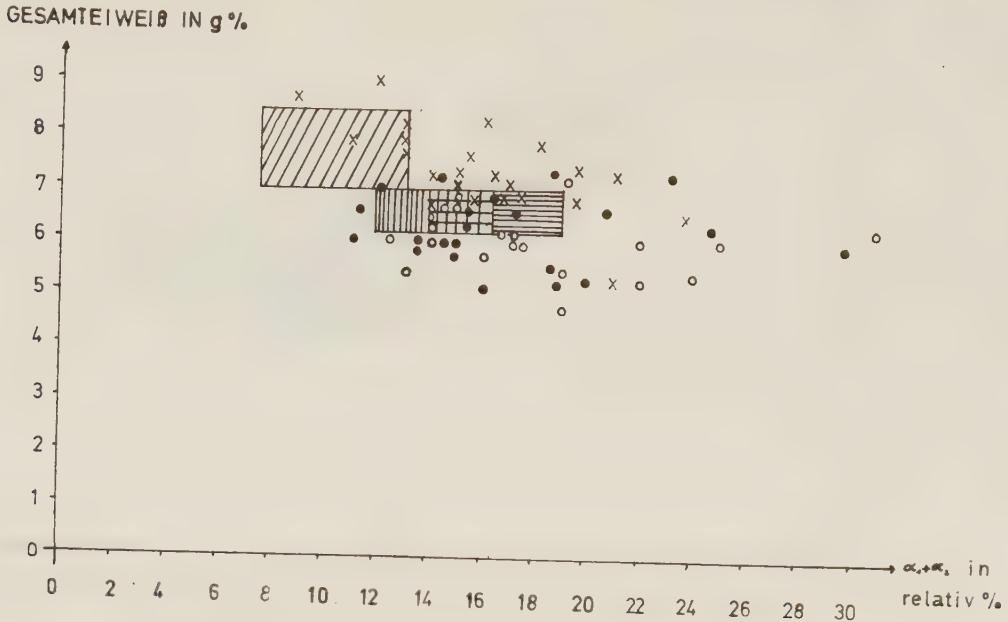

CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKÄMIE (n = 63) ABB. 12




UNREIFZELLIGE LEUKÄMIE ( n = 85 ) ABB. 13

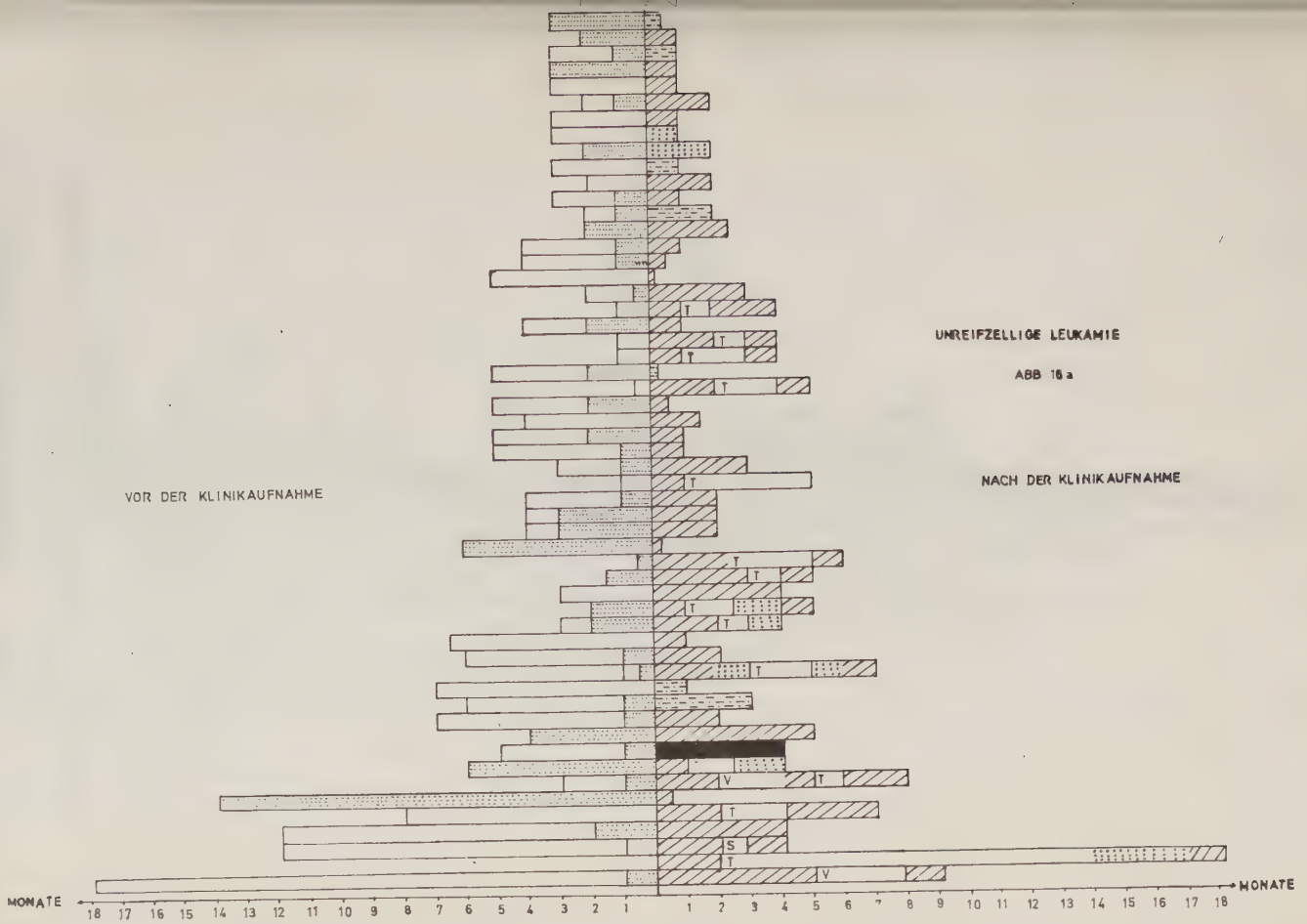


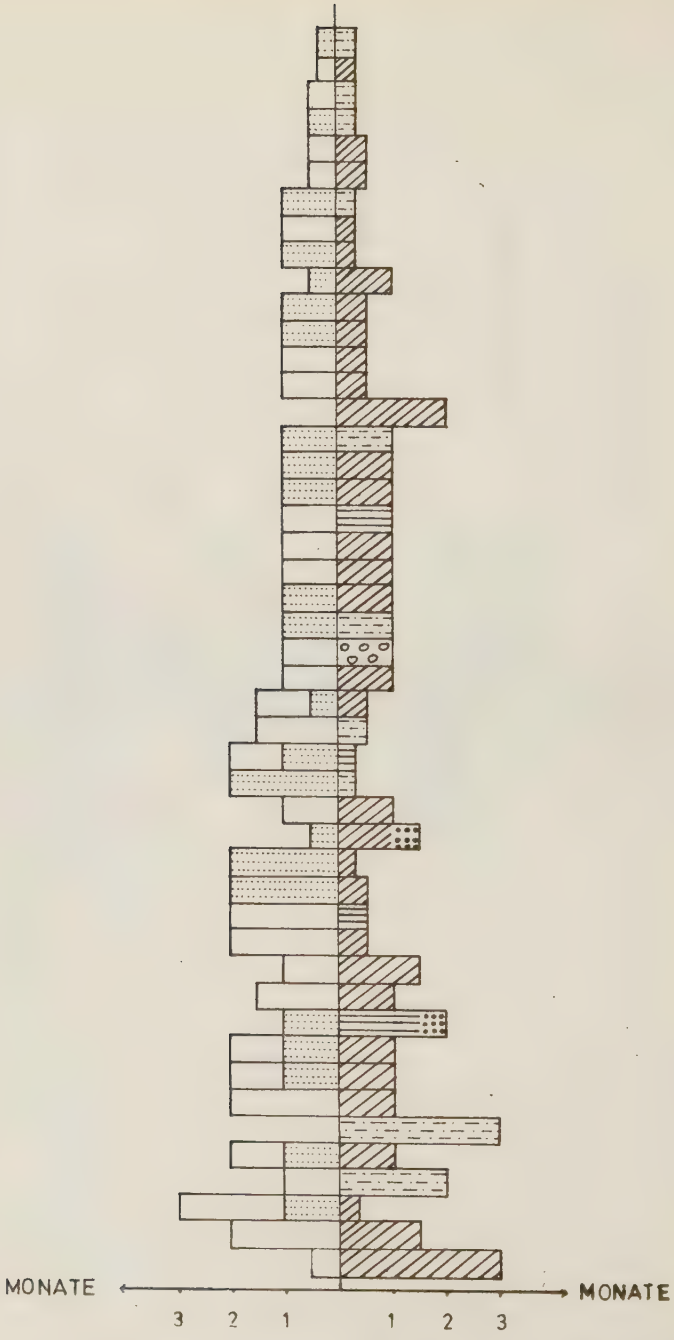

CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE ( n = 81 ) ABB.14



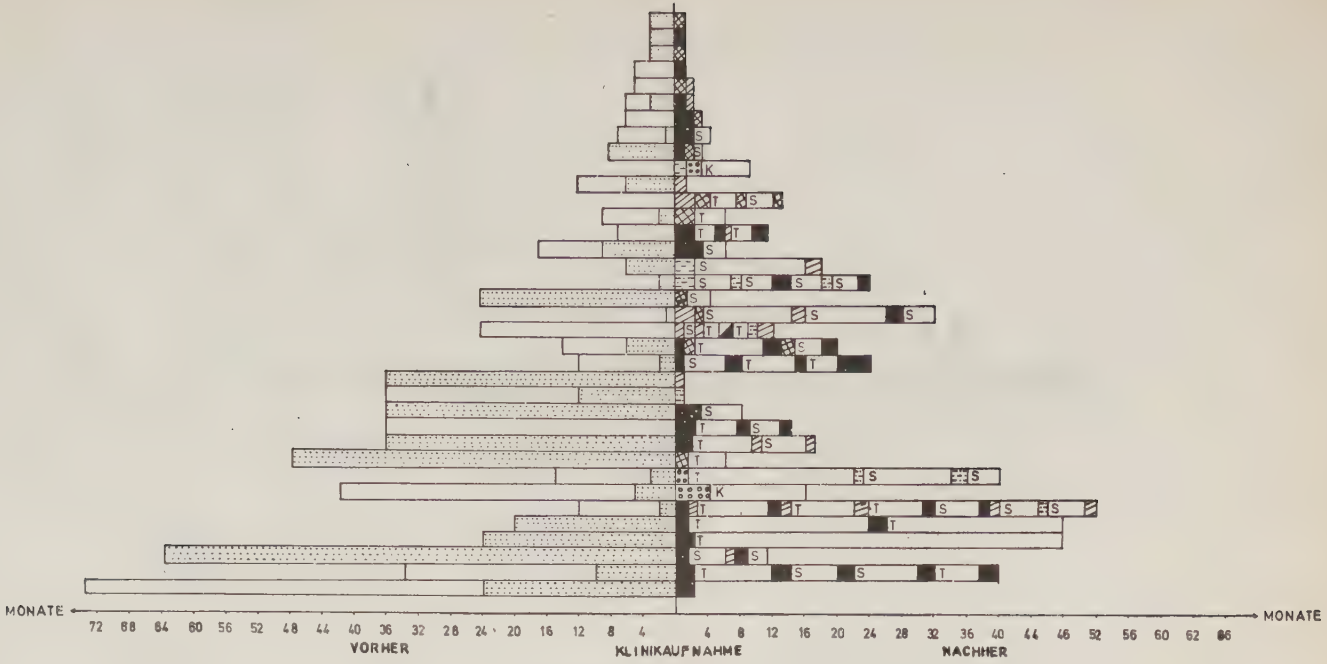

CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKÄMIE (n = 65 )

ABB. 15


UNREIFZELLIGE LEUKÄMIE
ABB 16 a
VOR DER KLINIKAUFNAHME
NACH DER KLINIKAUFNAHME
MONATE
MONATE
18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
T
V
S

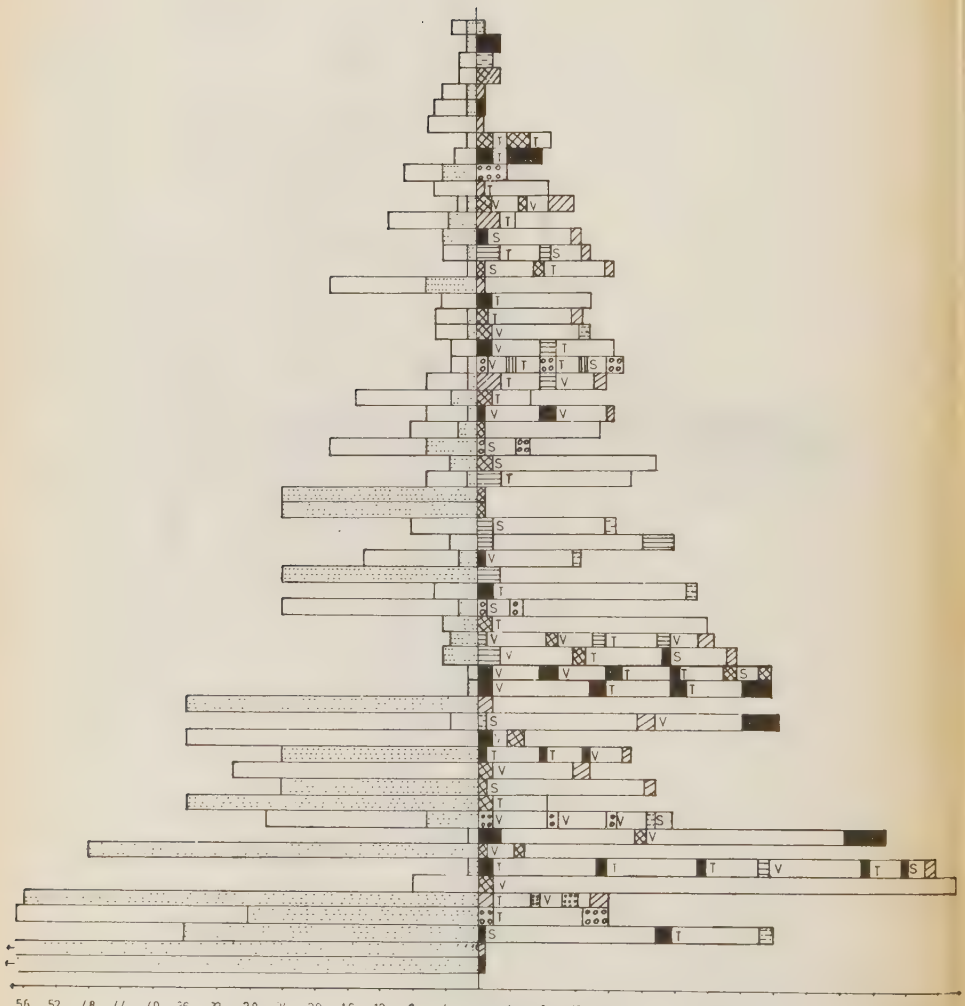



UNREIFZELLIGE LEUKÄMIE ABB. 16 b




CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE

ABB. 17




CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKAMIE

ABB 18

# L e b e n s l a u f

Am 25.7.1939 wurde ich, Brigitte Groß, als Tochter des Dr.med. Eugen G r o ß und seiner Ehefrau Helene, geb. Burkhardt, in Schramberg geboren. Im Jahre 1945 zogen meine Eltern nach Rottweil. Dort legte ich im Frühjahr 1959 am Droste-Hülshoff-Gymnasium das Abitur ab.

Mein Studium begann ich mit einem einjährigen Internat am Leibniz-Kolleg der Universität Tübingen. Anschließend studierte ich Medizin und legte 1960 die naturwissenschaftliche und 1962 die ärztliche Vorprüfung in Tübingen ab. Die ersten beiden klinischen Semester absolvierte ich in Wien und in Hamburg. Seit 1963 war ich wieder an der Universität Tübingen. Am 1. August 1967 habe ich das medizinische Staatsexamen abgelegt.

Foto-Druck: Frau Elly HUTH, Tübingen